

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicología Biológica y de la Salud

**FUNCIÓN EJECUTIVA EN
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR:

Marta Cerezo García

Realizada bajo la dirección de:

Dra. Pilar Martín Plasencia.

Madrid, 2015

A mis padres, Pedro y Conchi, quienes siempre me motivaron a seguir adelante y a quienes prometí que lograría terminar. Promesa cumplida.

*A mi marido, Jesús, quien me apoyó durante el
largo camino y nunca dudo de mi.*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora de tesis la Dra. Pilar Martín Plasencia (Departamento de Psicología Biológica y de la Salud, Facultad de Psicología, UAM), su apoyo durante el largo camino, sus acertadas sugerencias y observaciones.

En especial quiero agradecer a la Dra. Yolanda Aladro Benito, neuróloga de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario de Getafe, su grandísima e inestimable ayuda, por su atención constante, su orientación, sus valiosas sugerencias, su esfuerzo dedicado a este trabajo de forma desinteresada y a mi formación en esclerosis múltiple; por tantas tardes y fines de semana que me has dedicado, que tanto he aprendido. Sin duda has dejado huella en mi, en todos los sentidos, profesional y personal.

Al Dr. José Jesús Balseiro Gómez, neurólogo de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario de Getafe, quien fue el primero en abrirme las puertas para conseguir la muestra de pacientes sin la cual no hubiera sido posible este trabajo.

A todo el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Getafe; sus neurólogos, enfermeras y auxiliares, que han contribuido a que pudiera hacerse posible el presente trabajo; en especial a Beatriz y Ana, quienes me animaron año tras año, a mi auxiliar preferida, Paloma, quien me cuidó durante muchos años.

A los pacientes de esclerosis múltiple, que han colaborado amablemente, por su paciencia, esfuerzo y el tiempo dedicado.

A todos aquellos que se ofrecieron amablemente a ser sujetos control, por su colaboración desinteresada.

A mi familia, a mis padres Pedro y Conchi, por quienes inicié este trabajo y por quienes lo acabo, quienes me enseñaron a ver otra cara de la enfermedad y a comprenderla, con sus excepciones y peculiaridades.

Y muy especialmente a mi marido, Jesus, por su amor, confianza y

apoyo “técnico”, que siempre ha estado ahí para resolverme cualquier problema informático, mi “especialista en Excel” y por siempre confiar en que lograría terminar.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS:	7
ÍNDICE DE FIGURAS:	8
ABREVIATURAS:	9
I ESCLEROSIS MÚLTIPLE	15
I.1. ASPECTOS HISTÓRICOS	15
I.2. EPIDEMIOLOGÍA	16
I.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA	19
I.4. ETIOLOGÍA	20
I.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
I.6. FORMAS EVOLUTIVAS	28
I.7. DIAGNÓSTICO	30
I.8. ESCALAS FUNCIONALES EN EM	33
I.9. TRATAMIENTO	35
I.10. PRONÓSTICO	39
II CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE	43
II.1. ASPECTOS HISTÓRICOS	43
II.2. RENDIMIENTO INTELECTUAL	45
II.3. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO	46
II.4. ATENCIÓN	47
II.5. MEMORIA Y APRENDIZAJE	49
II.6. GNOSIS Y VISUOCONSTRUCCIÓN	51
II.7. LENGUAJE	52
III FUNCIONES EJECUTIVAS Y LÓBULOS FRONTALES	55
III.1. ASPECTOS HISTÓRICOS	55
III.2. NEUROANATOMÍA DEL LÓBULO FRONTAL	58
III.3. MODELOS TEÓRICOS SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS	62
III.4. EVALUACIÓN DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS: PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	71
III.5. FUNCIONES EJECUTIVAS EN EM	74
IV OBJETIVO E HIPÓTESIS	81
V MATERIAL Y MÉTODO	85
V.1. PARTICIPANTES	85
V.2. INSTRUMENTOS	87
V.3. PROCEDIMIENTO	94
V.4. ANÁLISIS DE DATOS	95
VI RESULTADOS	101
VI.1. VARIABLES COGNITIVAS	101
VI.1.1. Funciones ejecutivas y Atención	101
VI.1.2. Velocidad de procesamiento	104
VI.1.3. Memoria y aprendizaje	104
VI.1.4. Habilidades visuoespaciales y visuoconstructivas	106
VI.2. FRECUENCIA DE ALTERACIÓN DE VARIABLES COGNITIVAS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL	106
VI.3. ANÁLISIS FACTORIAL	109
VI.4. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD de los test ejecutivos	110

VI.5. VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS Y FATIGA.....	112
VI.6. VARIABLES CLÍNICAS.....	113
VI.6.1. <i>Curso clínico</i>	113
VI.6.2. <i>Tiempo de evolución</i>	119
VI.6.3. <i>Discapacidad física y funcional</i>	121
VI.6.4. <i>Relación entre variables clínicas</i>	122
VI.7. CALIDAD DE VIDA	123
VII DISCUSIÓN.....	127
VIII CONCLUSIONES	141
REFERENCIAS:.....	143

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla I-1 Criterios diagnósticos de Poser 1983	30
Tabla I-2 Criterios Diagnóstico McDonald.....	31
Tabla I-3 Tratamiento de la EM.....	37
Tabla III-1 Regiones neurofuncionales y áreas de Brodman	58
Tabla III-2 Conexiones del córtex prefrontal, según diferentes autores	62
Tabla III-3 Funciones Ejecutivas	70
Tabla III-4 Funciones cognitivas y regiones prefrontales	71
Tabla III-5 Instrumentos más utilizados para medir las funciones ejecutivas	72
Tabla III-6 Test de evaluación de las funciones ejecutivas.....	72
Tabla III-7 Cuestionarios comportamentales	73
Tabla V-1 Características de la muestra y de la enfermedad	87
Tabla V-2 Funciones cognitivas y pruebas neuropsicológicas	88
Tabla V-3 Organización de las sesiones	94
Tabla V-4 Variables de funciones ejecutivas; test, medida y descripción	95
Tabla V-5 Variables cognitivas; test, medida y descripción.....	96
Tabla VI-1 Descriptivos (media y desviación típica). Funciones ejecutivas.....	101
Tabla VI-2 Prueba T para muestras independientes. Función ejecutiva	102
Tabla VI-3 DEX-Q autovaloración.....	103
Tabla VI-4 Descriptivos (media y desviación típica). Memoria y aprendizaje	104
Tabla VI-5 PruebaT para muestras independientes. Memoria y aprendizaje	105
Tabla VI-6 Descriptivos habilidades visuoespaciales y visuoconstrucción.....	106
Tabla VI-7 Porcentaje de fracaso en la ejecución de los test de función ejecutiva en EM	107
Tabla VI-8 Matriz de componentes rotados.....	109
Tabla VI-9 Porcentaje de varianza total explicada.....	109
Tabla VI-10 Sensibilidad de los test cognitivos.....	111
Tabla VI-11 Correlaciones bivariadas de Pearson, variables psicopatológicas, fatiga y variables cognitivas.....	113
Tabla VI-12 Correlaciones curso clínico- variables cognitivas	114
Tabla VI-13 ANOVA grupo de curso clínico- variables cognitivas.....	115
Tabla VI-14 Prueba Post hoc grupo de curso clínico- variables cognitivas.....	117
Tabla VI-15 Correlaciones parciales, tiempo de evolución y EDSS	119
Tabla VI-16 Regresión lineal Tiempo de evolución y EDSS- variables cognitivas	121
Tabla VI-17 Correlaciones EBIQ.....	123

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura I-1 Prevalencia de EM en España	17
Figura I-2 Distribución geográfica de la EM según Poser	18
Figura I-3 Riesgo de recurrencia de EM en familiares	21
Figura I-4 Formas evolutivas	29
Figura I-5 Fases evolutivas de la EM.....	36
Figura I-6 Algoritmo de escalado terapéutico. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Neurología 2010 y 2013	39
Figura III-1 regiones prefrontales	61
Figura III-2 Sistema Atencional Supervisor	63
Figura III-3 Diagrama de la distribución anterior y posterior de las redes (cognits)	65
Figura III-4 Diagrama de la hipótesis de Damasio	66
Figura III-5 Diagrama del Modelo Integrador de Tirapus y cols., 2002; Tirapu-Ustárróz & Luna-Lario, 2008	69
Figura VI-1 Frecuencia de fracaso en los test de funciones ejecutivas.....	108
Figura VI-2 Frecuencia de alteración cognitiva en EM	108
Figura VI-3 Gráfico de los componentes dela análisis factorial	110
Figura VI-4 Curva COR del CTMT	111
Figura VI-5 Diferencias entre grupos en CTMT- índice	116
Figura VI-6 Frecuecnia de alteración cognitiva en EM RR.....	118
Figura VI-7 Frecuencia de alteración cognitiva en EM progresiva	118
Figura VII-1 Campana de Gauss grupo EM y control	128

ABREVIATURAS:

9HPT:	Nine Hole Peg Test
AMS:	Área motora suplementaria
ANT-I:	Attention Network Test-Interactions
BADS:	Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome
BDI:	Beck Depression Inventory
BICAMS:	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
BOC:	Bandas oligoclonales
BRB-N:	The Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Test
BRIEF:	Behavior Rating Inventory of Executive Function
CADASIL:	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CANTAB:	Cambridge Neuropsychological Test Automated Batteries
CEO	Chief executive officer
CMH:	Histocompatibilida
COWAT:	Controlled oral word association test
CTMT:	Comprehensive Trail Making Test
CV:	Índice de comprensión verbal
CVLT :	California Verbal Learning Test
D-KEFS:	Delis-Kaplan Executive Function System
DEX:	Dysexecutive questionnaire
EAE:	Encefalomielitis alérgica experimental
EBIQ :	European Brain Injury Questionnaire
EDSS:	Expanded Disability Status Scale
EFI:	Executive Function Index
EGF:	Escala de Gravedad de Fatiga
EM:	Esclerosis Múltiple
EMP:	Esclerosis múltiple formas progresivas
EMPP:	Esclerosis múltiple primaria progresiva
EMRR:	Esclerosis múltiple recurrente remitente
EMSP:	Esclerosis múltiple secundaria progresiva
ESS:	Environmental Status Scale

FAMS:	Functional Assessment of Multiple Sclerosis
FBI:	Frontal Behavioral Inventory
FDS:	Fatigue Descriptive Scale
FE:	Funciones ejecutivas
FPC:	Fracción de parénquima cerebral
FrSBe:	Frontal Systems Behavior Scale
FSS:	Fatigue Severity Scale
HLA:	Antígeno leucocitario humano
i.v:	Intravenoso
IgG:	Inmunoglobulinas
IGT:	Iowa Gambling Task
IMSGC:	The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium
ISS:	Incapacity Status Scale
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
MA:	Mutismo acinético
MACFIMS:	The Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MI:	Mononucleosis infecciosa
MLP:	Memoria a largo plazo
MRD:	Minimal Record of Disability
MSFC:	Multiple Sclerosis Functional Composite Scale
MSQLI:	Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory
MSQOL-54:	Multiple Sclerosis Quality Of Life-54
MT:	Memoria de Trabajo
PASAT-3:	Paced Auditory Serial Addition Test 3 segundos
PASAT:	Paced Auditory Serial Addition Test
PEV:	Potenciales evocados visuales
RM:	Resonancia magnética
SAS:	Sistema Atencional Supervisor
SCA:	Síndrome clínico aislado
SDMT:	Symbol Digit Modalities Test
SNA:	Sistema Nervioso Autónomo
SNC:	Sistema Nervioso Central
STAI:	Cuestionario de ansiedad Estado/Rasgo
T25W:	Timed 25-foot walk

TAVEC:	Test de Aprendizaje Verbal España Complutense
TMT:	Trail Making Test
UPSIT:	Test de Identificación de Olores de la Universidad de Pensilvania
VD:	variable dependiente
VEB:	Virus de Epstein Barr
VI:	variable independiente
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VP:	Índice de velocidad de procesamiento
VPI:	Velocidad de procesamiento de la información
WAIS-III:	Escala de Inteligencia Wechsler para adultos
WCST:	Wisconsin Card Sorting Test

Resumen

INTRODUCCIÓN:

Las funciones ejecutivas (FE) en esclerosis múltiple (EM) han sido parcialmente estudiadas y hay controversia en la frecuencia de su alteración. El objetivo general es analizar la frecuencia de alteración de FE en EM y determinar qué procesos específicos se ven más afectados.

MÉTODO: Cien pacientes con EM y 30 controles sanos han sido evaluados mediante test específicos de FE, atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria y habilidades visuoespaciales. Se ha empleado prueba T para comparar con el grupo control, análisis factorial para simplificar los déficits en FE, curva ROC para valorar sensibilidad y especificidad de los test y regresión múltiple y ANOVA para analizar la relación entre variables clínicas y cognitivas.

RESULTADOS: Setenta y cuatro pacientes presentaban un curso recurrente-remitente, un Expanded Disability Status Scale (EDSS) medio de 2.7 y un tiempo de evolución de la enfermedad medio de 9,94 años. Se obtuvieron diferencias significativas con el grupo control en la mayor parte de los test cognitivos. El 85% presentaba alteración en 3 ó más test de FE y el 71 % en 5 ó más. En el análisis factorial se obtuvieron 3 grupos de funciones afectadas: 1) flexibilidad cognitiva, 2) inhibición y 3) conceptualización. El CTMT mostró una sensibilidad 83,5% (especificidad 70,4%). Un curso clínico progresivo y un alto EDSS se relacionó con un peor rendimiento en FE ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES: La frecuencia de alteración de las FE es más alta de la esperada. Se afecta de forma específica en los procesos de: flexibilidad cognitiva, inhibición y conceptualización. El CTMT mostró una buena sensibilidad para detectar alteración cognitiva. Los pacientes con peor rendimiento en FE fueron aquellos con formas progresivas y EDSS alto.

Abstract

INTRODUCTION: Executive functions (EF) in multiple sclerosis (MS) have been partially studied and the frequency of alteration it is controverted. The overall objective is to analyze the frequency of EF impairment and determine which specific processes are most affected .

METHODS: One hundred patients with MS and 30 controls were assessed by means specific test of EF, attention, information processing speed, memory and visuoconstruction abilities. T test was used to compare with the control group. A factorial analysis was used to simplify the deficits in EF, sensibility and specificity was studied bay ROC curve and a multiple regression and ANOVA to analyse the relationship between clinical and cognitive variables.

RESULTS: Seventy-four patients had a recurrent-relapsing course, the mean degree of disability (EDSS) was 2.7 and the mean time of evolution was 9.94 years. Significant differences with the control group in most of cognitive tests was obtained. Eighty five percent presented with alterations in 3 or more EF tests and 71% in 5 or more. In the factorial analysis, 3 groups of affected functions were obtained: 1) cognitive flexibility 2) inhibition, and 3) conceptualization. CTMT sensibility was 83,5% (specificity 70,4%). Patients with a progressive course and a high EDSS had a significantly worse performance ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: The EF frequency of alteration is higher than expected. It specifically affects processes: cognitive flexibility, inhibition and conceptualization. The CTMT showed a good sensibility to detect cognitive déficit. The patients with the worst performance in EF were those with progressive forms and a high EDSS.

CAPÍTULO 1:

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

I ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una compleja enfermedad neurológica, de carácter inflamatorio y degenerativo, de patogenia autoinmune. Se caracteriza por la presencia de lesiones focales y múltiples en la sustancia blanca del Sistema Nervioso Central (SNC) denominadas placas, compuestas por inflamación, desmielinización y degeneración axonal. Es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en adultos jóvenes en países desarrollados. Muestra una importante heterogeneidad en la patogenia, fenotipo clínico, pronóstico y en los hallazgos patológicos. Su etiología es desconocida, se postula que es el resultado de la interacción entre factores ambientales y genéticos.

1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS.

Aunque antes del siglo XIX hay descripciones de casos clínicos que podrían corresponder a pacientes con EM, pero es en la década de 1830-1840 cuando Robert Carswell y Jean Cruveilhier, por separado, publican la primera descripción anatómo-patológica de la EM. Posteriormente, en 1856 Valentinier notifica por primera vez el curso recurrente-remitente (RR) de esta “nueva” enfermedad. Es Jean Martín Charcot quién la reconoce como una entidad distinta tras cuidadosas correlaciones clínico-patológicas, denominándola “esclerosis en placas” (Charcot, 1868). Charcot destaca ya su frecuencia y especula sobre su fisiopatología.

A lo largo del siglo XX, la EM es objeto de una extensa investigación. Hoy sabemos más de su variabilidad clínica y patológica, de sus posibles causas, de su mecanismo patogénico, etc. En la segunda mitad de este siglo, se consideran los aspectos cognitivos y se convierten en objeto de investigación. Estos avances conducen a finales de siglo al desarrollo de los primeros fármacos modificadores de su historia natural. La continua e intensa investigación iniciada en los últimos años, junto con las nuevas técnicas de neuroimagen, conducen a una mejor comprensión de esta compleja enfermedad (Compston, Lassmann & McDonald, 2007; McDonald & Compston, 2007; Polman y cols., 2010).

1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

Los primeros trabajos que estiman la frecuencia de EM comienzan ya en la 1ª mitad del siglo XIX. Kurtzke (1980), a partir de 300 estudios, elabora un modelo de distribución geográfica de la EM en el cual se identifican tres zonas de riesgo, bajo, medio y alto, según las tasas de prevalencia fuesen inferiores a 5 casos, entre 5 y 29 y por encima de 30 por 100.000 habitantes, respectivamente. De acuerdo con este modelo la frecuencia de EM guarda una estrecha relación con la latitud, con prevalencias superiores entre los 40 y 60 grados de latitud norte. En décadas posteriores, nuevas encuestas epidemiológicas muestran un incremento en las tasas de prevalencia que redefinen las zonas de riesgo en más de 100 casos, entre 50 y 100 y menos de 50 casos por cada 100.000 habitantes; resultados que también cuestionan la relación entre la latitud y la frecuencia de la EM, aunque un cierto gradiente norte-sur se mantiene en algunos países (Reino Unido, USA, Australia, Nueva Zelanda, etc), más relacionado con el origen étnico de su población que con la latitud (Kurtzke, 1995; 1997).

En la actualidad, USA, Canadá, Norte de Europa y Reino Unido son considerados países de alto riesgo; el sur de Australia y de Nueva Zelanda y el resto de Europa de riesgo intermedio; y el continente africano, Asia, Oriente medio, Sudamérica, norte de Australia y norte de Nueva Zelanda de riesgo bajo.

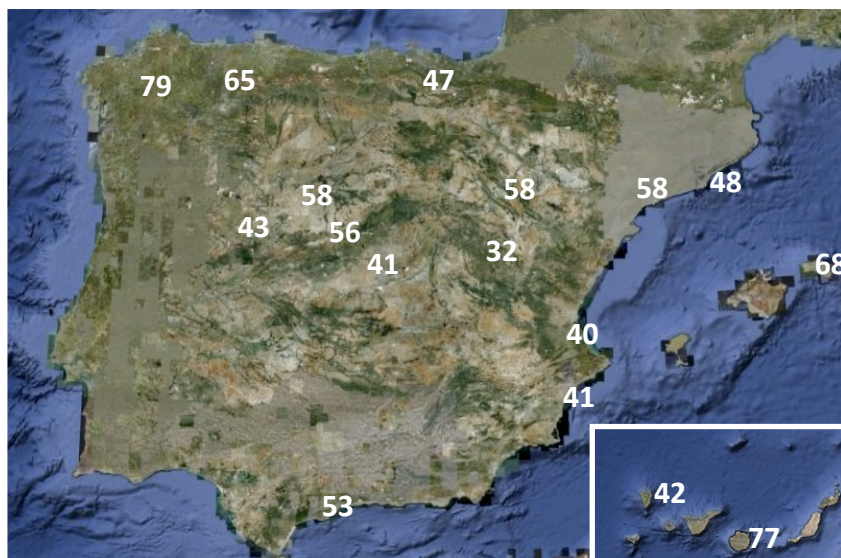
En Europa se mantiene en gran medida un gradiente norte-sur, con prevalencias superiores a 100 casos/100.000 habitantes en los países escandinavos, Reino Unido y algunas regiones del norte de Europa, y tasas intermedias en el resto de Europa (prevalencias entre 50 y 100 casos/100.000 hab.). Es importante destacar que en este continente hay estudios que cuestionan la relación entre la prevalencia de EM y la latitud como el de Cerdeña (latitud 38° N) con prevalencia >150 casos/100.000 hab., igual a la de los países escandinavos (latitud 60° N), Croacia (latitud 43°N) con prevalencia 152 casos/100.000 hab., y Malta (latitud 35°N) con prevalencias de 17 casos/ 100.000 hab. (Pugliatti, Sotgiu & Rosati, 2002; Pugliatti y cols., 2006).

España fue considerada una zona de riesgo bajo-medio hasta los años noventa cuando se realizan trabajos de mayor rigor metodológico que demuestran prevalencias más altas. Actualmente se considera una zona de riesgo medio-alto con prevalencias que oscilan entre 60-80 casos por cada 100.000 habitantes, similares a las de países de Europa con los que comparte situación geográfica y origen étnico. La incidencia reseñada oscila entre 2,2 y 5,3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año. La

frecuencia de la EM en España no sigue un gradiente norte-sur, es bastante homogénea en toda la península y en ambos archipiélagos, Baleares y Canarias. La prevalencia de 77 casos/100.000 habitantes registrada en Gran Canaria (latitud 28°), igual a la hallada en Galicia (latitud 43°N) enfatiza la falta de relación con la latitud (Aladro, Alemany, Cónde & Araña, 2004; Otero y cols., 2010) (Figura I-1).

Figura I-1 Prevalencia de EM en España

Estudios de prevalencia por región desde 1989-2010: casos/100.000 habitantes.



Aunque la información es escasa, la EM es infrecuente en África y Asia, donde se destaca que las formas óptico-espinales predominan (afectación restringida a la médula y al nervio óptico) frente al fenotipo clínico diseminado (afectación cerebral y medular difusas) más habitual en Occidente.

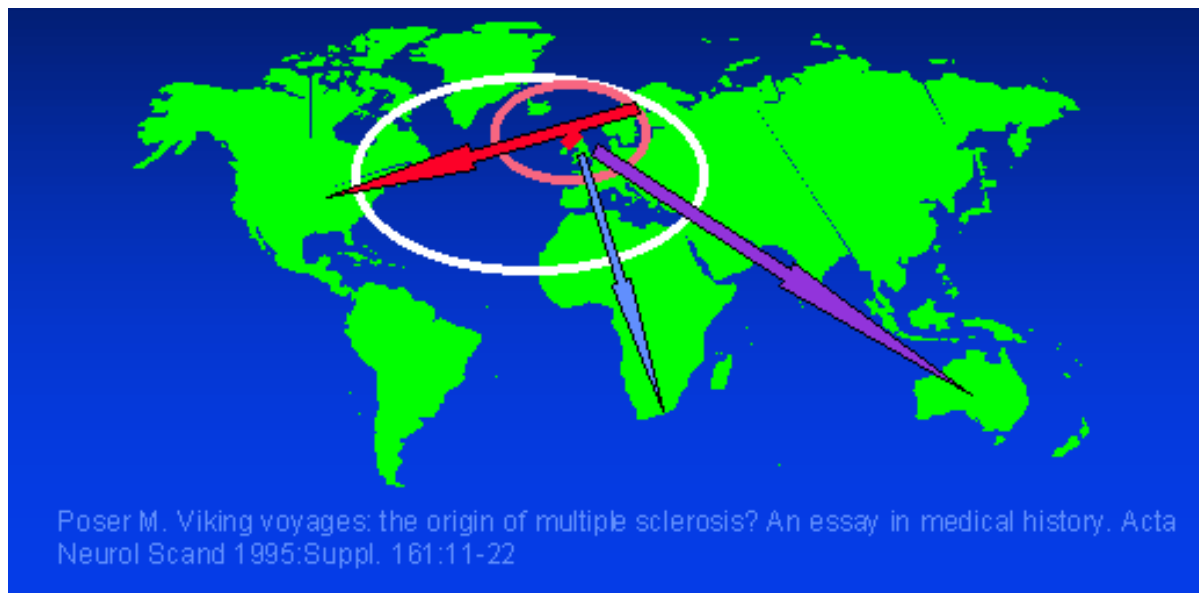
En Sudamérica y centro América los trabajos son escasos y de metodología deficiente. Las tasas obtenidas sitúan a esta región del mundo en un área de bajo riesgo con prevalencias inferiores a 20 casos/100.000 habitantes y gradiente sur-norte.

Algunas etnias muestran una aparente resistencia a la EM: maoríes de Nueva Zelanda, indios de Norteamérica, huteritas de Canada, gitanos, húngaros, lapones, inuits e indios sudamericanos.

Todos estos hallazgos apuntan a una relación entre factores genéticos y EM. Poser en 1995 analiza la distribución geográfica de la EM y observa un paralelismo entre ésta y la expansión del pueblo Vikingo (entre el 700 y el 1100 d.c.), así como la posterior diseminación de los genes escandinavos con la colonización de otros países

por los británicos. Este autor considera el ancestro escandinavo como posible responsable de la mayoría de los casos distribuidos por el mundo: allí donde llegaron los Vikingos la frecuencia de EM es más alta (Figura I-2).

Figura I-2 Distribución geográfica de la EM según Poser



Los análisis de incidencia realizados en una misma población en dos tiempos muestran variaciones de esta tasa, habitualmente incrementos considerables. Posiblemente asistimos a un incremento real en la frecuencia de la EM, dado que las variaciones en la incidencia reflejan mejor los cambios en la frecuencia de una enfermedad. En USA, en Cerdeña, en Reino Unido y en España, entre otros países, se observa un incremento en ambas tasas, solo en parte explicado por una mejor metodología de los estudios más recientes (Koch-Henriksen & Sørensen, 2010).

Finalmente, analizando en conjunto la multitud de trabajos de epidemiología descriptiva, es importante destacar las siguientes observaciones:

- 1.- El incremento en la prevalencia e incidencia a lo largo de los años parece reflejar un aumento real en la frecuencia de la EM, sobre todo en la mujer.
- 2.- El gradiente latitudinal de la distribución geográfica de la EM se pierde en los últimos años, específicamente en el hemisferio norte.

I.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

La EM se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones focales de tamaño variable distribuidas por todo el SNC: cerebro (preferentemente en la sustancia blanca periventricular y subpial), médula espinal (con preferencia en los segmentos cervicales) y nervio óptico. Se estima que al menos un 25% de las placas se localizan en la sustancia gris cortical y subcortical. Estas lesiones, denominadas placas, se caracterizan por pérdida de mielina asociada a destrucción axonal de grado variable. Se distinguen 3 tipos: agudas, crónicas activas y crónicas inactivas. La placa aguda se caracteriza por un denso infiltrado inflamatorio perivascular constituido por linfocitos T, B y macrófagos y, en menor medida, pérdida de mielina y degeneración axonal. La placa crónica activa se define por la presencia de desmielinización activa en el borde de la lesión debida a fagocitosis de la mielina por macrófagos. El infiltrado inflamatorio está ausente o es escaso y hay pérdida axonal. La placa crónica inactiva muestra una desmielinización completa, escasos axones, número reducido de oligodendrocitos y gliosis. coexisten en cualquier fase de la enfermedad. En algunas placas se puede observar remielinización con formación de vainas de mielina aunque más delgadas (Lassmann & Wekerle, 2007; Prineas, 2001).

En la EM se distinguen cuatro patrones histológicos, definidos por la localización y extensión de las placas, el grado de pérdida de mielina, el patrón de destrucción de los oligodendrocitos, la presencia de remielinización y de activación del complemento:

- a) Patrón I: se caracteriza por desmielinización perivenular con infiltrado inflamatorio de células T y macrófagos, relativa preservación de los oligodendrocitos y remielinización.
- b) Patrón II: muy similar al I, se diferencia de éste por la presencia de depósitos de inmunoglobulinas (IgG) y de complemento.
- c) Patrón III: muestra infiltrado de linfocitos T y macrófagos no centrado en las vénulas, apoptosis de oligodendrocitos, mielina fagocitada y pérdida de la proteína que une la mielina al axón (glicoproteína asociada a la mielina).
- d) Patrón IV: se caracteriza por muerte de oligodendrocitos no relacionada con infiltrado inflamatorio y por desmielinización.

Los patrones I y II son los más frecuentes (75% de los casos), el patrón III es típico de las formas rápidamente progresivas o agudas y el IV de la forma progresiva primaria. Estudios más recientes indican que estos patrones solo existen en las fases tempranas de

la enfermedad, cuando predomina el componente inflamatorio, y en las fases crónicas todos convergen en un patrón común de placas crónicas inactivas.

Aunque estos hallazgos tienen el sesgo de selección al proceder de biopsias de EM de mala evolución o agudas, apuntan a una relación entre los procesos patológicos y los mecanismos patogénicos y podrían explicar, al menos en parte, la variabilidad en su expresión clínica (Lassmann y cols., 2007; Prineas, 2001).

I.4. ETIOLOGÍA.

La etiología de la EM a día de hoy es desconocida, si bien, muchos hallazgos señalan que esta enfermedad es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, esto es, para que la EM se desarrolle en pacientes genéticamente susceptibles deben actuar factores ambientales. Sólo se conocen algunos genes de susceptibilidad y ningún factor ambiental ha sido definitivamente determinado.

Componentes genéticos:

La hipótesis de que factores genéticos participan en la etiología de la EM data de la década de 1890 con la identificación de agregación familiar de casos y se reafirma un siglo después con la constatación de razas “resistentes”. Las bases de la participación genética se asientan en estudios de epidemiología genética y de genética molecular.

Los resultados más contundentes en epidemiología genética provienen del extenso trabajo realizado en Canadá por el grupo de Sadovnick. Concluyen que el riesgo de recurrencia de EM en familiares de pacientes con EM aumenta exponencialmente con la cantidad de material genético compartido. El riesgo de padecer EM en la población general es del 0,1-0,2%, en los familiares de primer grado del 3-5%, en gemelos monocigotos del 30%, en los dizigotos y hermanos no gemelos del 3-5%. El riesgo de padecer EM en familiares adoptados que conviven con pacientes de EM es igual al observado en la población general, excluyéndose así el efecto del microambiente familiar (Dyment, Ebers & Sadovnick, 2004) (Figura I-3).

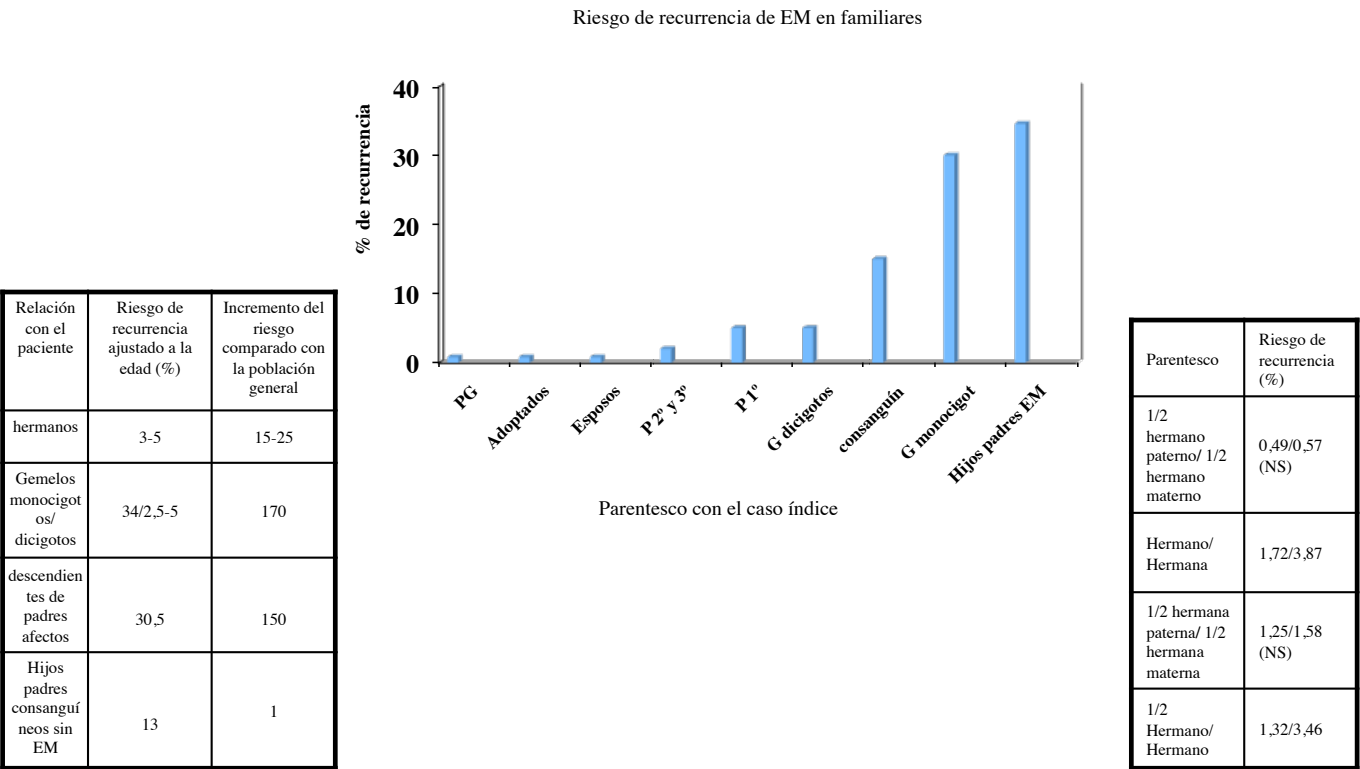
Los trabajos de genética molecular, ya sea investigando posibles genes candidatos o mediante rastreo genómico completo, en estudios de casos y controles y de ligamiento (en familias con más de un caso de EM), muestran que la región más fuertemente asociada a la EM se sitúa en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (brazo corto del cromosoma 6, compuesto por unos 420 genes, el 22% regulan

la respuesta inmune). El haplotipo del CMH específicamente asociado a la EM, en virtualmente todas las poblaciones, es el DRB1*1501, DQA1*0102 y DQB1*0602, sobre todo el alelo DRB1*1501. Este alelo incrementa en 3-4 veces el riesgo de padecer EM (Compston y Wekerle, 2007; Kantarci, 2008).

El Consorcio Internacional de Genética en EM ha señalado, mediante rastreo genómico completo, otros genes de susceptibilidad en esta enfermedad (IL2RA, cromosoma 10p15; IL7RA, cromosoma 5p13, CD226, CLEC16A, CD58, entre otros), en su mayoría son genes reguladores de la respuesta inmune, y tienen un efecto muy pequeño en el riesgo de padecer EM (Hafler y cols., 2007; The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), 2010). Todos estos hallazgos sustentan que la EM tiene una patogenia autoinmune y una compleja herencia poligénica, en la que existen varios genes con un efecto menor y ninguno con un efecto predominante.

Figura I-3 Riesgo de recurrencia de EM en familiares

(Imagen cedida por Yolanda Aladro Benito).



Agentes ambientales:

Se han investigado distintos agentes ambientales que influyen en la EM, diferenciando entre factores infecciosos y no infecciosos. Se describen a continuación.

A. Infección y EM:

Desde que Pierre Marie afirmara hace más de 100 años que la causa de la EM está íntimamente ligada a las enfermedades infecciosas, muchos han sido los trabajos diseñados para buscar patógenos implicados en la génesis de esta enfermedad, en general con resultados desalentadores.

La hipótesis más aceptada en la actualidad para explicar en qué medida una infección responde a algunas de las observaciones epidemiológicas de la EM es la llamada “hipótesis de la poliomielitis” o “hipótesis higiénica”. Según ésta, la EM se debe a una reacción autoinmune desencadenada en individuos susceptibles en respuesta a una infección por múltiples microorganismos adquiridos más allá de la infancia temprana”. La exposición a estos agentes en la primera infancia disminuiría el riesgo de desarrollar EM. Así, las infecciones en edades tempranas, más propias de países en desarrollo, proporcionan un papel protector (Fleming & Fabry, 2007; Løken-Amsrud, Lossius, Torkildsen & Holmøy, 2015).

A lo largo de décadas se ha investigado la posible implicación en la EM de muchos microorganismos: virus del sarampión, paperas y rubeola, virus herpes humano 6 (A y B), retrovirus (HTLV-1 y retrovirus endógeno asociado a la EM), helmintos, y *Chlamydia pneumoniae*, con resultados inconsistentes. Sólo el virus Epstein Barr (VEB) parece jugar algún papel en la etiología de la EM. Los pacientes con esclerosis múltiple son, casi en su totalidad, seropositivos para la infección por VEB (99,5%), (significativamente más frecuente que en la población control con seroprevalencias del 94,2%). La primoinfección por VEB en la adolescencia (mononucleosis infecciosa [MI]) incrementa a más del doble el riesgo de padecer EM (riesgo relativo 2,3; intervalo de confianza 95%) y los títulos de anticuerpos anti-EBNA sufren un incremento significativo unos 10 años antes del inicio de la EM (Ascheiro & Munger, 2007a; Belbasis, Bellou, Evangelou, Ioannidis & Tzoulaki, 2015; Handel y col., 2001; Lossius, Johansen, Torkildsen, Vartdal & Holmøy, 2012; Lossius y cols., 2014). Finalmente, hay similitudes epidemiológicas entre la MI y la EM: ambas siguen un similar gradiente latitudinal, son infrecuentes en lugares donde la infección por VEB ocurre en la primera infancia, son más frecuentes en individuos con alto estatus socioeconómico y menos

comunes en asiáticos, raza negra y en esquimales (Lossius y cols., 2012; Lossius y cols., 2014).

B. Factores ambientales no infecciosos y EM:

Ni la dieta, ni diferentes agentes industriales muestran efectos robustos ni consistentes en la etiología o evolución de la EM. El factor ambiental no infeccioso con mayor implicación en la etiología de la EM es la exposición solar y la vitamina D, los cuales parecen ejercer un efecto protector en el desarrollo de la EM, y explican en alguna medida las altas tasas de EM en países con menor exposición solar. Varios trabajos de epidemiología analítica apoyan esta asociación: estudio de casos-contróles de Tasmania en 136 pacientes, donde se analiza el grado de exposición al sol a través de medidas indirectas (protección solar utilizada, ingesta de suplementos de vitamina D y de los efectos en la piel) (Wingerchuk, 2011); estudio longitudinal prospectivo (1990-2004) en el departamento de defensa de USA (257 casos de EM), el cual establece los niveles protectores de vitamina D en 100nm/L, con mayor efecto si están presentes antes de los 20 años (Ascheiro & Munger, 2007b).

El efecto de la vitamina D en los modelos animales de EM (encefalomielitis alérgica experimental [EAE]) sustenta también su papel en la EM, con más de 20 trabajos. Altas dosis de vitamina D previenen el desarrollo de EAE y, si se administra a animales que ya la padecen, disminuyen su gravedad.

Varios estudios piloto investigan el efecto de la vitamina D en la evolución de la EM, con resultados inconsistentes. En pacientes tratados con suplementos de vitamina D se ha observado retraso en la conversión a EM, reducción en el número de lesiones en resonancia magnética (Derakhshandi y cols., 2013) y disminución marginal en el número de brotes junto con reducción en la proliferación de células T proinflamatorias (Th1) (Smolders, Damoiseaux, Menheere & Hupperts, 2008). En otros estudios controlados los resultados son no significativos (Kampman, Steffensen, Mellgren & Jørgensen, 2012; Stein y cols., 2011).

La vitamina D tiene efectos modulares en el sistema inmunológico confiriéndole un estado menos pro inflamatorio y más tolerante (disminuye la expresión de antígenos del sistema HLA (antígeno leucocitario humano), reduce la proliferación de células T, etc.). Algunas observaciones epidemiológicas indican que la deficiencia de vitamina D se asocia a mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, diabetes tipo I, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal

y artritis reumatoide.

Otro factor ambiental que ha tomado cierto interés en los últimos años es el tabaco, donde los diferentes estudios han encontrado que tanto los pacientes fumadores, exfumadores como la exposición al tabaco (fumadores pasivos) parecen ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EM, incluso en la conversión del síndrome clínico aislado a esclerosis múltiple (Jafari & Hintzen, 2011; Løken-Amsrud y cols., 2015), sin embargo, la vitamina D continúa siendo el factor ambiental más importante.

Tomado en conjunto, agentes ambientales (virus Epstein Barr, exposición solar) pueden predisponer a individuos genéticamente susceptibles a desarrollar la enfermedad (Løken-Amsrud y cols., 2015).

I.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La primera manifestación clínica aparece generalmente entre los 25 y 35 años; es excepcional su debut antes de los 10 y después de los 60 años. En cuanto al género, es más frecuente en mujeres en una proporción de 1,5:1 en las formas recurrente-remitentes y secundarias progresivas (Eikelenboom, Killestein, Kragt, Uitdehaag & Polman, 2009).

Los síntomas y signos en la EM son muy variados y dependen de la localización de las lesiones. Las quejas más frecuentes son: somatosensoriales, motoras, visuales y por afectación de esfínteres. La fatiga, los síntomas cognitivos y paroxísticos (dolor, etc) son también comunes; más raras son la afectación del olfato, del gusto y del sistema nervioso autónomo.

La revisión de los síntomas en la EM está basada en los tratados de EM: “Handbook of Multiple Sclerosis”, 2001 y “McAlpine’s Multiple Sclerosis”, 2007.

Síntomas somatosensoriales:

Son la manifestación inicial en un 21-50% de los casos. Se producen por: a) lesiones en los haces espinotalámicos (sensibilidad termoalgésica y táctil) con quejas de parestesias, alodinia (dolor provocado por un estímulo no doloroso), disestesias (sensación desagradable, espontánea o evocada), hipoestesia (disminución de la sensibilidad táctil y algésica) y alteración en la percepción de la temperatura; y b) lesiones en los fascículos grácil y cuneiforme que producen ataxia sensitiva (inestabilidad y torpeza de las extremidades) resultado de la alteración en los estímulos

propioceptivos procedentes de los órganos tendinosos y husos musculares.

Síntomas motores:

Son la manifestación inicial en un 32-41% de los casos. Se producen como consecuencia de lesiones en la vía piramidal (haces corticoespinales) y/o en el cerebelo. Si se afecta la vía piramidal la queja principal es la debilidad focal (monoparesia, hemiparesia o paraparesia), asociada en la exploración a hiperreflexia, signo de Babinski y espasticidad. Más del 80% de los pacientes presentarán déficits motores a lo largo del curso de la EM. En la esclerosis múltiple primaria progresiva, la paraparesia espástica progresiva es la manifestación más frecuente. Cuando la lesión es cerebelosa la queja es la incoordinación de la marcha o de los movimientos de la extremidad afectada. En un 13% son la manifestación inicial y virtualmente están presentes en casi todos los pacientes con una EM de larga evolución.

Síntomas y signos por afectación del tallo cerebral:

El signo más frecuente es el nistagmo (40-70% de los pacientes), generalmente es asintomático, en un bajo porcentaje produce visión borrosa, visión doble (diplopía) o sensación subjetiva de movimiento de los objetos (oscilopsia). Uno de los síndromes más característicos es la oftalmoplejía internuclear, resultado de lesiones en el fascículo longitudinal medial, produce diplopía y un nistagmus disociado (solo bate el ojo abductor). Otras síntomas que indican lesión en estructuras troncoencefálicas son disartria (dificultad para articular las palabras), disfagia (dificultad en la deglución), vértigo, e infrecuentes, afectación auditiva y del XII par craneal (nervio lingual).

Síntomas por afectación de las vías visuales:

La neuritis óptica es la lesión más frecuente (en un 20% es la manifestación inicial) y característica, se debe a inflamación del nervio óptico, generalmente unilateral. Los síntomas por afectación de las vías visuales se producen por lesiones en el nervio óptico o en las vías visuales intracerebrales (cintilla, quiasma, radiaciones ópticas). Se traducen en disminución o pérdida de la agudeza visual y en defectos de campo visual. Los defectos del campo visual son los escotomas (área circunscrita de falta de visión en el campo visual de un ojo) y defectos homónimos que afectan al campo visual de ambos ojos.

Síntomas paroxísticos:

Se producen por placas en cualquier lugar de la vía piramidal. Su hipotético mecanismo fisiopatológico es la alteración en la conducción intraplaca. El término paroxístico se refiere al inicio y fin repentinos de síntomas estereotipados de muy breve duración (segundos-minutos). Hay que destacar por su frecuencia: 1) el síntoma de Lhermitte: calambre eléctrico que recorre la columna vertebral al flexionar el cuello, y 2) la neuralgia del trigémino. Otros síntomas paroxísticos comunes son la distonía paroxística y los episodios de dolor neuropático de otra localización. Más infrecuentes, el prurito, la diplopia transitoria, la ataxia y disartria paroxísticas y el espasmo hemifacial.

Síntomas por afectación de esfínteres y sexuales:

Las alteraciones de la micción aparecen en el 78% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. Los síntomas por afectación de esfínteres y sexuales son producidos por lesiones en los centros de control, supramedulares y medulares, de los esfínteres y órganos sexuales. La queja más común es la urgencia miccional, con o sin incontinencia, relacionada con la hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga. Patrón de disfunción vesical secundario a la afectación de la vía piramidal. Disfunciones vesicales con patrones urodinámicos mixtos (hiperreflexia-desaferezación) son frecuentes.

Las alteraciones intestinales han recibido menos atención. El enlentecimiento del tránsito en el colon por disfunción autonómica es la queja más frecuente. La tasa de estreñimiento descrita se sitúa entre el 39 y 53%.

Los síntomas sexuales como disfunción eréctil, alteración en la eyaculación anorgasmia y sequedad vaginal, son quejas frecuentes.

Fatiga:

Acontece en el 78% de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad. La queja es cansancio excesivo que interfiere en las actividades físicas de la vida diaria. Es más intensa por la tarde y en periodos de calor. La fatiga se considera uno de los síntomas más incapacitantes de la EM.

Síntomas psicopatológicos:

Entre los síntomas psicopatológicos, los estudios iniciales establecían una alta

frecuencia de depresión en EM (en un 75% de los pacientes) y de otros trastornos como la ansiedad en un 37%, irritabilidad en un 35%, apatía en un 20%, euforia y desinhibición en un 13%, alucinaciones en un 10% y delirios en un 7% (Diaz-Olavarrieta, Cummings, Velazquez & Garcia de la Cadena, 1999). Estudios posteriores han establecido que casi uno de cada dos pacientes con EM (25%-50%) presentará depresión significativa en algún momento de su vida, lo que equivale aproximadamente a tres veces la tasa de prevalencia de la población general (Feinstein, 2004; Siegert & Abernethy, 2005).

Recientemente Riccelli y cols. (2015), con una muestra de 77 pacientes con EM, halló que la depresión se asociaba significativamente con una actividad regional alterada (en RM funcional) y con patrones de conectividad funcional dentro del sistema límbico (actividad en la corteza cingulada subgenual; con la conectividad funcional entre el hipocampo y la corteza orbitofrontal, así como la corteza prefrontal dorsolateral; con la conectividad funcional entre la amígdala y la corteza prefrontal dorsolateral).

El papel del estrés (físico o psíquico) en la EM no está claro. Recientemente se ha encontrado una relación consistente entre estresores psicológicos y el inicio de la enfermedad, la aparición o empeoramiento de un brote y en el curso de la EM, que podría ser explicada por cambios del sistema inmunológico debidos a factores psicológicos (Karagkouni, Alevizos & Theoharides, 2013; Nielsen y cols., 2014).

Síntomas inusuales:

Se ha comunicado cualquier síntoma debido a disfunción del SNC: crisis epilépticas, trastornos del sueño, alteraciones en el control de la temperatura, coma, etc., todos infrecuentes.

En esta enfermedad el riesgo de padecer una crisis epiléptica es mayor que en la población general, en una proporción de 3:1. Alteraciones del sueño que recuerdan a la narcolepsia han sido descritas, ambas entidades, EM y narcolepsia, se asocian al haplotipo HLA-DR2.

La anosmia (pérdida del olfato) y la ageusia (pérdida del gusto) no son quejas habituales, aunque recientes trabajos señalan que la anosmia es más frecuentes de lo pensado. Doty y cols. (1997) detectaron déficits del olfato, medidos por el Test de Identificación de Olores de la Universidad de Pensilvania (UPSIT), en el 38,5 %, de los pacientes con EM, con correlación significativa con el número de lesiones en resonancia

magnética (RM) en áreas cerebrales relacionadas con la olfacción, regiones inferiores de los lóbulos temporal y frontal. La ageusia aislada ha sido descrita anecdóticamente.

Los síntomas debidos a la disfunción del sistema nervioso autónomo han sido excepcionalmente comunicados, aunque pueden estar infravalorados. Consisten en alteraciones de la sudoración, regulación de la temperatura (hipotermia), tensión arterial, ritmo cardíaco, etc.

Síntomas cognitivos:

Dado que el objetivo principal de este trabajo es el estudio de los síntomas cognitivos en EM, serán tratados con profundidad en un apartado específico.

I.6. FORMAS EVOLUTIVAS.

En el año 1996 se distinguen 4 fenotipos clínicos, no siempre claramente distinguibles en la práctica clínica, recientemente revisados (Lublin & Reingold, 1996; Lublin y cols, 2014). Ver Figura I-4. Se describen a continuación:

Síndrome clínico aislado (SCA).

Se describe como el primer episodio clínico de la EM con hallazgos en RM de diseminación en el espacio y en el tiempo.

Recurrente remitente (EMRR).

La EMRR se caracteriza por la aparición de episodios agudos de disfunción focal neurológica (brotes) con remisión parcial o total, seguidos de periodos de estabilidad clínica de variable duración (meses o años). La remisión acontece en semanas o algunos meses. El correlato de los brotes en la RM son lesiones agudas caracterizadas por la captación de gadolinio. Entre el 80-85% de los pacientes presentan esta forma al inicio.

En ocasiones la EM sigue un curso benigno, donde suceden brotes aislados con remisión sin discapacidad residual durante muchos años (más de 15-20 años).

Secundaria progresiva (EMSP).

La EMSP se caracteriza por el declinar progresivo que aparece después de una fase recurrente-remitente. Aproximadamente el 50-60% de los pacientes con EMRR

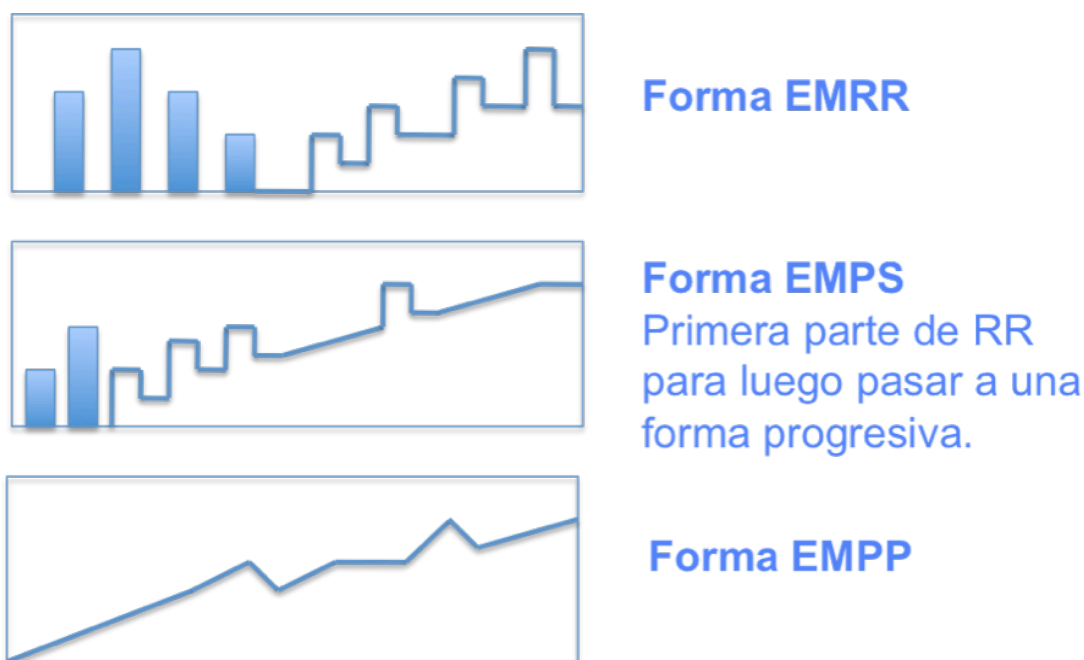
desarrollarán una forma progresiva secundaria en unos 10 años.

Primaria progresiva (EMPP).

La EMPP se caracteriza por una lenta progresión desde el inicio. Se admite la presencia de 1 brote en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (forma transicional). Esta forma clínica se observa en un 10-15% de los pacientes.

En el reciente consenso sobre la definición del curso clínico de la EM del 2013 (Lublin y cols., 2014) se añaden los conceptos de “actividad” y “progresión”, estimados tanto por la clínica como por los hallazgos en la RM, a cada una de las formas. Por un lado se describe el SCA y la EMRR como activo y no activo, según presente o no brotes o nuevas lesiones en RM; por otro lado, se describe la EMSP y la EMPP con o sin progresión, estimado por la clínica y/o estudios complementarios (pérdida de volumen cerebral, aumento de lesiones hipointensas en RM, entre otros).

Figura I-4 Formas evolutivas



(Las barras representan los brotes; EMRR esclerosis múltiple recurrente-remitente; EMPS esclerosis múltiple secundaria progresiva; EMPP esclerosis múltiple primaria progresiva).

I.7. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de EM es clínico y se asienta en la presencia de criterios de diseminación espacial, esto es, la aparición de síntomas y/o signos que indican dos lesiones independientes en el SNC y, de diseminación temporal, es decir, el desarrollo de dos o más episodios de disfunción neurológica separados al menos por un mes. Los hallazgos en las pruebas paraclínicas (líquido cefalorraquídeo [LCR], potenciales visuales evocados [PEV] y RM) ayudan a determinar con bastante certeza el diagnóstico de EM en la mayoría de los casos. No hay hallazgos patognomónicos, clínicos o en pruebas paraclínicas que determinen el diagnóstico de EM con una certeza del 100%, de ahí la generación de criterios diagnósticos.

A lo largo de décadas han sido empleados diferentes grupos de criterios diagnósticos. A primeros de los años 80 se introducen los criterios de Poser y cols. (1983) (ver Tabla I-1), vigentes hasta el año 2001 en que se publican los criterios de McDonald y cols. (2001), los cuales actualizan los de Poser al integrar la RM y simplifican las categorías diagnósticas en dos: “EM” y “EM posible”. En los años 2005 y 2010 son revisados introduciendo algunas modificaciones básicas: se elimina la necesidad de demostrar bandas oligoclonales (BOC) en el LCR para el diagnóstico de EMPP y se modifican los criterios de diseminación espacial y temporal en RM (ver Tabla I-2).

Tabla I-1 Criterios diagnósticos de Poser 1983

Categoría	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
Esclerosis múltiple clínicamente definida.	2 brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas.
Esclerosis múltiple clínicamente definida con apoyo de laboratorio	2 brotes, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra lesión separada (CT, Potenciales evocados).
Esclerosis múltiple clínicamente probable.	2 brotes y evidencia clínica de una lesión.
Esclerosis múltiple probable con apoyo de laboratorio.	

Tabla I-2 Criterios Diagnóstico McDonald
(Revisión 2010 de los criterios de McDonald.
Polman y cols., 2010).

Presentación Clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM.
2 ó más brotes y evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones.	Ninguno.
2 ó más brotes y evidencia clínica objetiva de 1 lesión.	Diseminación <u>espacial</u> demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> - RM: ≥ 1 lesión T2 en al menos 2 zonas típicas de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal). - o esperar otro brote que implique una topografía diferente.
1 brote y evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones.	Diseminación <u>temporal</u> demostrada por: <ul style="list-style-type: none"> - RM: Lesiones asintomáticas con/sin captación de gadolinio, o una nueva lesión en T2, en una RM de seguimiento en cualquier momento. - O un segundo brote.
1 brote y 1 evidencia clínica objetiva de una lesión (síndrome clínico aislado)	<ul style="list-style-type: none"> - Diseminación espacial y temporal en RM como se describe previamente - O un segundo brote.
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	<p>Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva y prospectivamente).</p> <p>Y al menos 2 de los 3 siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 lesión en RM cerebral en a menos 1 zona típica de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial, médula espinal) • ≥ 2 lesiones T2 en RM medular • LCR positivo (presencia de bandas oligoclonales o índice de IgG elevado).

El propósito de estos nuevos criterios y sus revisiones es la detección temprana de la diseminación espacial y temporal mediante RM con el consiguiente diagnóstico precoz, permitiendo iniciar tratamientos capaces de modificar el curso natural de la enfermedad y evitar o retardar en la medida de lo posible la atrofia cerebral y discapacidad que acontecen en estos pacientes (Polman y cols., 2011).

Pruebas complementarias que ayudan a establecer el diagnóstico:

1.-Resonancia Magnética: La RM craneal detecta lesiones en el 95% de los pacientes con EM y la RM de médula cervical en el 75%. La atrofia cortico-subcortical esta presente en el 40-50% de los casos con un tiempo de evolución de 12 años. El hallazgo característico en las secuencias potenciadas en T2, FLAIR y densidad protónica, es la presencia de múltiples lesiones focales de variable tamaño, ovaladas, hiperintensas, localizadas en sustancia blanca de ambos hemisferios, específicamente en áreas periventriculares, cuerpo calloso, yuxtacorticales, infratentoriales y médula espinal. En las secuencias potenciadas en T1 estas placas son hipointensas indicando pérdida axonal.

La RM no sólo es la prueba de más ayuda en el diagnóstico de EM, es también útil para controlar el efecto de los tratamientos modificadores de la enfermedad (Colosimo, Amatruda & Cioffi, 1992; Polman y cols., 2011; Rovaris & Filippi, 2000).

2.-Potenciales evocados visuales (PEV): Son patológicos en el 85-96% de los pacientes. Las lesiones desmielinizantes en el nervio óptico se traducen en un incremento en la latencia de la onda P100 o una diferencia interocular. Las respuestas retardadas, en ausencia de cualquier déficit sensorial, es altamente sugestivo de lesión desmielinizante silente, y pueden estar presentes en pacientes con exploración oftalmológica o RM normales. Actualmente, la aportación de los PEV al diagnóstico de la EM es menor, debido a la implicación de la RM en los actuales criterios diagnósticos (Aminoff y Ochs, 1981; Diem, Tschirne & Bähr, 2003; Trojaborg & Petersen, 1979).

3.-Análisis del líquido Cefalorraquídeo (LCR): La evidencia de síntesis intratecal de inmunoglobulina IgG en el LCR es un importante marcador diagnóstico de EM, con una alta sensibilidad (en más del 95% de los pacientes), pero baja especificidad (presente en otras enfermedades autoinmunes o infecciosas como la sífilis o la tripanosomiasis). El aumento en el índice de IgG y/o la presencia de 2 o más BOC indican ambas síntesis intratecal. Las BOC de inmunoglobulina IgM, presentes en un 40% de los pacientes, es un marcador de pronóstico desfavorable, específicamente las lípidoespecíficas (Abaira y cols., 2011; Fredrikson, 2010).

Es importante establecer el diagnóstico diferencial de la EM con otras

enfermedades debido a la presencia de síntomas similares. Entre ellas se encuentran las enfermedades genéticas (ataxia o paraplejía hereditarias, atrofia óptica de Leber, etc.), enfermedades infecciosas virales (leucoencefalomielopatía asociada al VIH-1, paraparesia espática tropical, etc.), bacterianas (brucelosis, sífilis, etc.), enfermedades inflamatorias no infecciosas (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, etc.), enfermedades nutricionales (déficit de vitamina B12, de vitamina E o de ácido fólico), enfermedades neoplásicas, enfermedades vasculares (CADASIL, enfermedad de Binswanger, vasculitis), enfermedades tóxicas y enfermedades psiquiátricas.

I.8. ESCALAS FUNCIONALES EN EM.

Las escalas funcionales en EM son herramientas útiles para determinar la discapacidad física y funcional. Se utilizan escalas mas generales de incapacidad física, calidad de vida, y otras más específicas como las de fatiga, espasticidad o los cuestionarios de depresión.

Escalas de disfunción neurológica:

La exploración neurológica es una herramienta fundamental para determinar y medir el déficit neurológico. Kurtzke en 1983 desarrolla la escala de disfunción neurológica para EM más empleada y aún vigente hoy, la denominada *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Es una escala basada en la exploración neurológica que valora cuantitativamente el déficit en diferentes sistemas funcionales (piramidal, cerebelo, tronco cerebral, sensibilidad, esfínteres, visión y estado mental). Gradúa el déficit de 0 (examen neurológico normal) a 10 (muerte por EM) con intervalos de medio punto (0,5). Es una escala útil para el seguimiento del paciente y permite calcular el índice de progresión de la enfermedad (puntuación en el EDSS dividida por los años de evolución de la EM). Es la herramienta más utilizada por los clínicos en la práctica diaria y en los ensayos clínicos. Tiene inconvenientes importantes: se trata de una escala ordinal con una distribución bimodal de frecuencias en torno a las puntuaciones 2 y 6, muestra una importante variabilidad intra e interexplorador, evalúa fundamentalmente la motilidad de miembros inferiores en detrimento de la afectación de miembros superiores y otras funciones como la cognición.

La escala *Multiple Sclerosis Functional Composite Scale* (MSFC) (Cutter y cols.,1999), es una reciente escala que contempla el deterioro cognitivo y el déficit de

miembros superiores además de la motilidad de los inferiores. Está compuesta de 3 pruebas estandarizadas: el *Timed 25-foot walk* (T25W) o tiempo para caminar 25 pasos (7.6 metros), el *Nine Hole Peg Test* (9HPT) que mide el tiempo que se tarda en colocar nueve palitos en una caja con nueve agujeros y el *Paced Auditory Serial Addition Test 3 segundos* (PASAT-3), tarea de atención sostenida y velocidad de procesamiento en la que el sujeto debe realizar sumas en voz alta con estimulación auditiva presentada cada 3 segundos durante 3 minutos (total 60 sumas). Se obtiene una puntuación Z resultado de la media de las puntuaciones Z de cada uno de los tres tests. Ofrece varias ventajas, puede ser administrada por personal entrenado no médico, permite valorar cambios en breves periodos de tiempo y muestra una menor variabilidad intra e interexplorador. De uso frecuente en ensayos clínicos.

Escalas de incapacidad:

Entre estas escalas se encuentran *Incapacity Status Scale* (ISS) (De Rham, 1984), es una escala básica que consta de 16 apartados que miden aspectos específicos de la EM y su adaptación a la vida cotidiana; cada apartado se puntúa de 0-4. *Minimal Record of Disability* (MRD) (Slater, 1984), es una escala de incapacidad, la más utilizada en la EM, que convina el EDSS y una escala de fatiga (*Fatigue Severity Scale [FSS]*). *Enviromental Status Scale* (ESS) (Fog y col., 1984) mide principalmente minusvalía mediante siete apartados.

Escalas de calidad de vida:

Las escalas de calidad de vida recogen aspectos relacionados con la percepción que el paciente tiene de su enfermedad. Las más utilizadas y que han sido validadas para la EM son *Multiple Sclerosis Quality Of Life-54* (MSQOL-54) (Aymerich, y cols., 2006; Solari y cols., 1999). *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI) (Fischer y cols., 1999) y *Functional Assessment of Multiple Sclerosis* (FAMS) (Cella y cols., 1996). Hoy se emplean como herramientas en ensayos clínicos, aunque está por determinar su significado clínico.

Escalas específicas:

Una forma diferente y complementaria es la utilización de escalas específicas para síntomas importantes como la fatiga, el dolor o psicopatológicas. Dentro de las múltiples escalas de fatiga, las más utilizadas son *Fatigue Severity Scale* (FSS) (Krupp, LaRocca, Muir-Nash & Steinberg, 1989). La *Fatigue Descriptive Scale* (FDS) (Iriarte,

Katsamakakis & de Castro, 1999). Entre las escalas de depresión la más utilizada es el *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck & Beamesderfer, 1974). Finalmente, el cuestionario de McGill (Melzack, 1975) es una de las escalas de dolor empleadas en EM, aunque en general, las escalas de dolor son poco empleadas en esta enfermedad.

I.9. TRATAMIENTO.

El tratamiento farmacológico en EM contempla el tratamiento del brote, el tratamiento sintomático, y el tratamiento con fármacos modificadores de la evolución natural de la enfermedad. Tomado de “Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la EM” (Comité del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología: Álvarez-Cermeño y cols., 2007). Se describen a continuación:

Tratamiento del brote agudo:

Se tratan con corticoesteroides, específicamente con metilprednisolona intravenosa (i.v.) a dosis de 0,5 a 1g al día durante 3-5 días consecutivos. La decisión de tratar un brote depende de la gravedad de los síntomas, es habitual en la práctica clínica que los brotes leves con sólo afectación sensitiva no se traten.

Los brotes graves que no responden o lo hacen sólo parcialmente a dosis altas de metilprednisolona se pueden tratar con inmunoglobulinas i.v. o la plasmaféresis.

Tratamiento sintomático:

Tiene como objetivo el alivio de los síntomas de un brote (ej.: disestesias) o de síntomas residuales como la fatiga (amantadine, metilfedinato, inhibidores de la recaptación de serotonina), la espasticidad (baclofen, tizanidina, derivados del cannabis), el dolor neuropático (gabapentina, carbamacepina, amitriptilina, entre otros), etc. Recientemente se ha introducido la fampridina para mejorar la marcha.

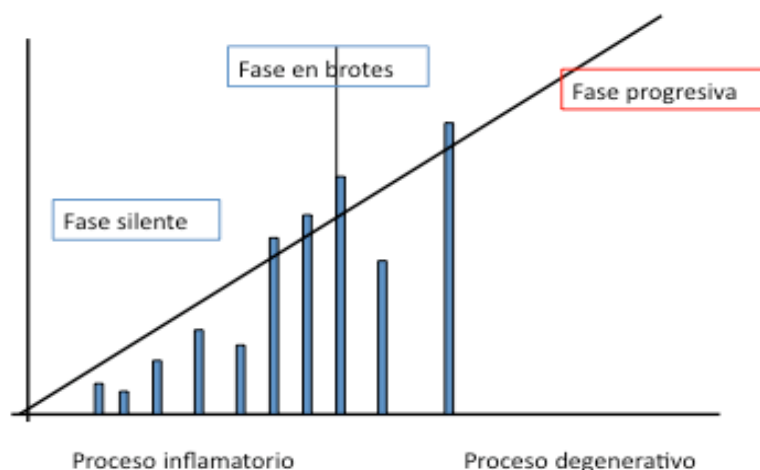
Tratamiento modificador de la evolución natural de la enfermedad:

Todos los fármacos aprobados en el tratamiento de la EM que modifican su evolución natural inciden sólo en el proceso inflamatorio presente predominantemente en la fase EMRR con o sin progresión subyacente. Por tanto, sólo son efectivos en las formas EMRR y EMSP con brotes intercurrentes. No se dispone de fármacos efectivos para la EMSP sin brotes ni para la EMPP, dónde subyace más un fenómeno

degenerativo. Ver Figura I-5.

Figura I-5 Fases evolutivas de la EM

Esclerosis múltiple. “Fases evolutivas”



(Primera fase: silenciosa sin brotes pero con actividad inflamatoria visible en RM; segunda fase con brotes o RR y proceso inflamatorio predominante (EMRR) y última fase progresiva sin brotes o con pocos brotes y proceso degenerativo predominante (EMSP o EMRP). Sacado de Comité del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología, 2007.

En 1993 se publicaron los resultados del primer fármaco capaz de cambiar el curso natural de la EM, el interferón beta 1b (betaferón®). En los años siguientes aparecen el interferón beta 1a (avonex® y rebiff®) y el acetato de glatiramer (copaxone®), fármacos inmunomoduladores de igual eficacia y seguros, pero con algunos problemas de tolerabilidad. Reducen la tasa de brotes en un 30% y tienen efecto marginal en la progresión de la discapacidad. En las última década otros fármacos con predominante efecto inmunomodulador se han incorporado al arsenal terapéutico, recién aprobados (teriflunomida) y en últimas fases del desarrollo clínico (laquinimod), ambas comparten su administración oral y con pocas diferencias en el control de la enfermedad.

Varias moléculas con efecto inmunosupresor han mostrado ser efectivas en la EM. Inmunosupresores no específicos como la azatioprina y la mitoxantrona, con

diferente control de la enfermedad, hoy de prescripción excepcional, han sido sustituidas por nuevas moléculas con acción inmunosupresora más selectiva como los anticuerpos monoclonales, natalizumab (Tysabri®) y alemtuzumab (Lemtrada®). Ambos dirigidos frente a blancos del sistema inmunológico. Son fármacos más efectivos con una reducción de la tasa de brotes en torno al 70-80%, pero con efectos adversos mayores (leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad autoinmune tiroidea, púrpura trombocitopénica idiopática) que les coloca en una segunda línea de tratamiento, para pacientes que no responden a fármacos más seguros o con enfermedad muy activa.

Dos nuevos fármacos de administración oral, más eficaces que los fármacos inmunomoduladores de primera línea, pero con mecanismo de acción muy distinto, se han incorporado recientemente, fingolimod (aprobado en el año 2010) y el dimetil fumarato o BG-12 (de reciente aprobación en USA). Ambos controlan la tasa de brotes en torno a un 50-60% y con un efecto ya no tan marginal en la progresión de la discapacidad.

La progresiva complejidad del tratamiento en la EM, tratamiento de alto coste, condiciona desde el año 2000 la aparición de algoritmos de tratamiento (Freedman y cols., 2002), que han sufrido sucesivas modificaciones debidas a la incorporación de nuevos fármacos y a la creciente experiencia postcomercialización en su control de la EM y su seguridad. En la Tabla I-3 se resumen los distintos fármacos aprobados para el tratamiento de la esclerosis múltiple con las indicaciones establecidas en España.

Tabla I-3 Tratamiento de la EM

FARMACOS DE PRIMERA LINEA		
Fármaco	Posología	Indicaciones
IFNβ-1b. Betaferon® Extavia®	250 µg /48 horas. S.C.	S. desmielinizante aislado. EMRR EMSP con brotes.
IFNβ-1a. Avonex®	30 µg/ semana.	S. desmielinizante aislado. EMRR
IFNβ-1a. Rebif®	22 ó 44 µg tres veces /semana. S.c.	EMRR EMSP con brotes.

Fármaco	Posología	Indicaciones
Acetato de glatiramero. Copaxone®	20 mg/día. S.C.	S. desmielinizante aislado. EMRR
Azatioprina. Imurel®	2,5 mg/Kg/día Oral	EMRR. Opcional en la EMSP con brotes
Teriflunomida Aubagio®	14 mg/día, oral	EMRR
Dimetilfumarato Tecfidera®	240 mg/día, oral	EMRR

FARMACOS DE SEGUNDA LINEA

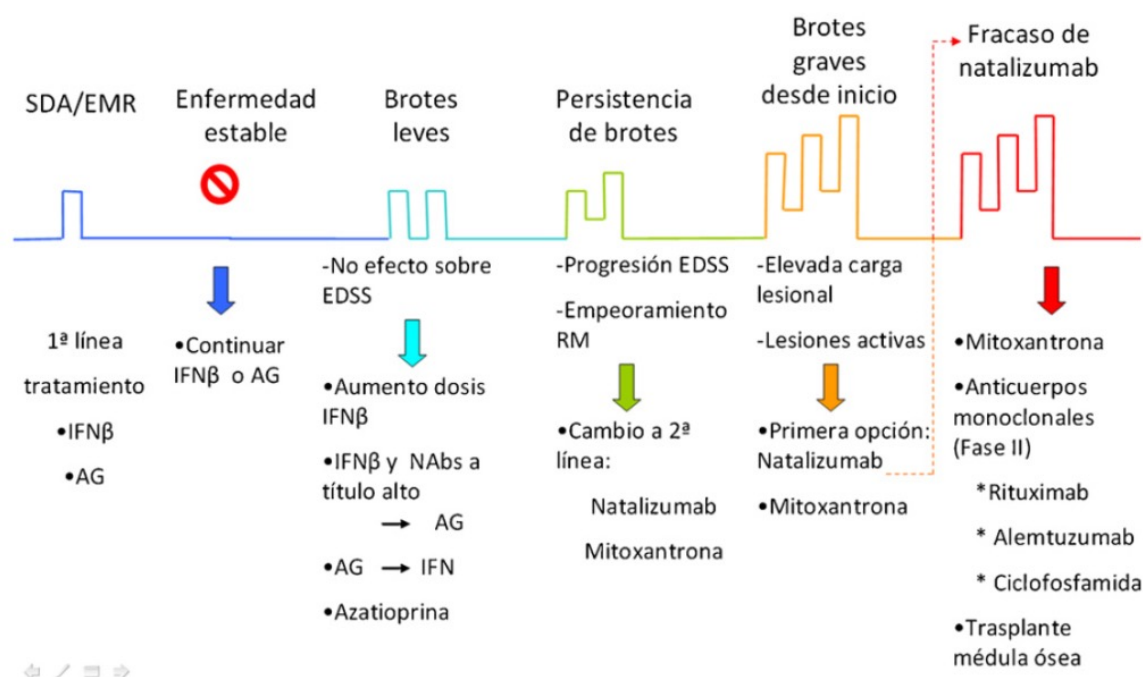
Fármaco	Posología	Indicación
mitoxantrona Novantrone®	12 mg /m ² /3meses meses. I.V.	EMRR de alta actividad (brotes frecuentes y progresión de la discapacidad y/o aumento de la carga lesional en RM), a pesar de tratamiento inmunomodulador. EMSP de alta actividad con brotes.
Natalizumab Tysabri®	300 mg/4 sem. I.V.	EMRR sin respuesta a inmunomoduladores. EMRR de alta actividad y rápida progresión.
Fingolimod Gylenga®	0,5 mg/día	EMRR sin respuesta a inmunomoduladores. EMRR de alta actividad y rápida progresión.
Alemtuzumab Lemtrada®	12mg/d/5 días, 1º año. 12MG/d/3 días, 2º años	EMRR sin respuesta a inmunomoduladores. EMRR de alta actividad y rápida progresión.

Varios ensayos en fase III investigan otras moléculas con diferentes mecanismos de acción y otros anticuerpos monoclonales (ofatumumab, ocrelizumab), algunos con potencial capacidad de reducir el proceso neurodegenerativo (anti-lingo), que permitirán individualizar más el tratamiento y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

En la Figura I-6 se expone el escalado terapéutico recomendado en el documento de consenso del grupo de expertos de la Sociedad Española de Neurología, publicado en 2010 con posterior actualización en 2013 (García Merino, Fernández, Montalbán, de

Andrés & Arbizu, 2010; García-Merino y cols., 2013).

Figura I-6 Algoritmo de escalado terapéutico. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Neurología 2010 y 2013



Otros tratamientos no farmacológicos abordan los síntomas depresivos, de ansiedad y cognitivos típicamente observados en EM. Las terapias psicológicas y la rehabilitación cognitiva han demostrado ser eficaces para tratar estos síntomas (Gich y cols., 2015; Hanssen, Beiske, Landrø, Hofoss & Hessen, 2015; Leavitt, Wylie, Girgis, DeLuca & Chiaravalloti, 2014). Generalmente, se llevan a cabo en las asociaciones de EM repartidas por las distintas ciudades, atendiendo a las necesidades concretas de cada paciente.

I.10. PRONÓSTICO

El mayor conocimiento del pronóstico se obtiene del intenso trabajo sobre la historia natural de esta enfermedad, actualizado en 2 revisiones sistemáticas recientes (Degenhardt, Ramagopalan, Scalfari & Ebers, 2009; Langer-Gould y cols., 2006). Las conclusiones de estas investigaciones se pueden resumir en 2 puntos importantes:

1.- Pronóstico a medio y largo plazo.

En torno a un 50% de los pacientes con la forma prototípica de EM (recurrente-remitente), en términos generales, habrá alcanzado en 15 años un EDSS de 6 (necesidad de un bastón para caminar), menos de un 20% un EDSS 8 (en silla de ruedas y afectación parcial de miembros superiores) y menos de un 5% habrá fallecido. El 80% desarrollará una forma progresiva en unos 15-20 años. No se conoce con exactitud cuándo un paciente pasa de una forma EMRR a una EMSP, se estima que acontece con puntuaciones entre 3 y 4 de la escala EDSS.

Se reconocen EM de evolución atípica, las EM fulminantes, como la excepcional enfermedad de Marburg que ocasiona la muerte en escasas semanas-meses; EM muy activa (sobre un 3%), con incapacidad en pocos años o muerte tras 5 años del inicio de la enfermedad; y finalmente, EM de evolución benigna, en un 15- 20% de los pacientes, definida por la ausencia de discapacidad ($EDSS \leq 3,5$) tras al menos 15 años de evolución. Finalmente, casos de EM (“silentes”) han sido detectados incidentalmente en autopsias realizadas por otra razón.

2.- Factores pronósticos.

Para cada paciente individual el curso de la enfermedad es impredecible. No disponemos de marcadores clínicos, radiológicos o biológicos con utilidad pronóstica, a pesar de la intensa investigación realizada en este sentido. Se ha llegado a cierto consenso sobre el grupo de factores clínicos, demográficos y, en menor medida, radiológicos (RM), que parecen influir en la evolución de la EMRR. Este modelo es sobre todo útil en el diseño de ensayos clínicos con el fin de homogeneizar los grupos y no es aplicable en la práctica clínica. El género femenino, la edad temprana de inicio, el prolongado intervalo entre el primer y segundo brote, el bajo nº de brotes en los dos primeros años, una baja discapacidad (EDSS) y un reducido volumen lesional en las secuencias potenciadas en T2 y T1 en RM en los 5 primeros años, son variables predictoras de una evolución más lenta.

La esperanza de vida en estos pacientes se reduce entre 6 y 10 años en pacientes de EM. En general, la supervivencia tras el inicio es de unos 40 años y el riesgo de mortalidad es 2-3 veces mayor que en la población general comparable en edad, sexo y año. (Degenhardt y cols., 2009; Renoux, 2011; Kingwell y cols., 2012).

CAPÍTULO 2:

CARACTERÍSTICAS

NEUROPSICOLÓGICAS DE LA

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

II CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

II.1. ASPECTOS HISTORICOS

El primer autor que consideró el deterioro cognitivo como una manifestación clínica de la EM fue Valentiner en 1856. Poco después Charcot en 1872 señaló la frecuente aparición de déficit de memoria, trastorno del estado de ánimo y de una llamativa actitud de indiferencia, como se refleja en esta descripción:

“Most of patients affected by multilocal sclerosis...There is marked enfeeblement of the memory; conceptions are formed slowly; the intellectual and emotional faculties are blunted in their totality...appears to be an almost stupid indifference in reference to all things...”

A partir de Charcot, cada vez han sido más los autores que se han interesado por el deterioro cognitivo en EM. Seiffer en 1905 intenta definir un patrón específico de EM que cursa con deterioro cognitivo, a lo que llamó “demencia poliesclerótica”. En 1929 Ombredane observa que un alto porcentaje de pacientes con EM mostraba un déficit cognitivo, no objetivable en una valoración rutinaria. Entre 1920-1930 aparecen los primeros trabajos que analizan el deterioro cognitivo en la EM y aunque el abordaje no fue sistemático, la prevalencia de deterioro cognitivo hallada fue del 70% y de demencia del 10% (Murray, 2005).

A partir de 1970 comenzaron a emplearse pruebas y escalas neuropsicológicas para analizar con mayor precisión el tipo de déficit cognitivo, pero no es hasta la década de los 80 cuando salen a la luz los primeros artículos con un análisis más riguroso de esta sintomatología. Desde entonces se reconoce que aproximadamente un 65% de los pacientes con EM padecen deterioro cognitivo con un “patrón subcortical” (Peyser, Rao, LaRocca & Kaplan, 1990; Rao, Leo, Bernardin & Unverzagt, 1991) y a diferencia de la discapacidad física éste no suele remitir.

El avance en el conocimiento de la enfermedad y en el establecimiento de nuevos criterios diagnósticos, ha permitido en los últimos años estudiar el deterioro cognitivo en distintos momentos de su evolución. Hoy en día los estudios señalan que el déficit cognitivo puede aparecer en cualquier momento del curso evolutivo de la

enfermedad, incluso se ha hallado en un 20-24% de los pacientes con síndrome clínico aislado (SCA) (Khalil y cols., 2011; Lanzillo y cols., 2015; Reuter y cols., 2011).

Los déficits cognitivos observados con mayor frecuencia son: disminución de la velocidad de procesamiento de la información (VPI), problemas de memoria operativa o de trabajo, de aprendizaje verbal y visual, de atención sostenida, de visuopercepción y de funciones ejecutivas (FE) (Engel, Greim & Zettl, 2007; Prakash, Snook, Lewis, Motl & Kramer, 2008). El procesamiento lingüístico y la memoria semántica suelen estar preservadas. Algunos pacientes con EM nunca desarrollarán alteración cognitiva, a pesar de una disfunción física incapacitante (Bagert, Camplair & Bourdette, 2002), otros sin embargo desarrollarán demencia, si bien ésta es escasa, en torno a un 5% (Amato, Zipoli & Portaccio, 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008). De forma anecdótica se han descrito algunos casos de variantes de EM que cursan exclusivamente con síntomas cognitivos (Zarei, 2006).

En relación a las variables clínicas más relacionadas con el déficit cognitivo, Comi y cols. (1998) encontraron que el punto crítico para el desarrollo de deterioro cognitivo es el paso de una forma recurrente a una evolución progresiva. En esta línea, Amato y cols. (2001) siguieron durante diez años a un grupo de pacientes con un comienzo temprano de la enfermedad; el 56% presentaron problemas cognitivos a los diez años. Las variables más relevantes y predictivas del grado de declive cognitivo fueron un curso progresivo de la enfermedad, el nivel de discapacidad física y la edad del sujeto. Son muchos los autores que confirman un mayor deterioro cognitivo en formas progresivas, de manera que los pacientes EMPP y EMSP tienen un peor rendimiento en atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal y habilidades visuoespaciales, que los EMRR; la alteración en memoria episódica verbal, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, fluencia verbal (semántica y fonológica) y una menor VPI, son más comunes en las formas progresivas, con un mayor deterioro de las mismas, por otro lado, la alteración en aspectos visuoespaciales, junto con VPI, memoria de trabajo y fluencia verbal fonológica son más comunes en las formas EMRR (Arango-Lasprilla, De Luca & Chiaravalloti, 2007; Brissart y cols., 2013; Gaudino, Chiaravalloti, De Luca & Diamond, 2001; Huijbregts, Kalkers, De Sonneville & cols., 2004).

En los últimos años el interés se ha centrado en relacionar el volumen lesional hallado en RM, tanto de sustancia blanca como de sustancia gris, así como la atrofia cerebral, con la discapacidad física y cognitiva. En parte motivado por el reciente

desarrollo de herramientas de segmentación semiautomatizadas y automatizadas de cuantificación de las lesiones cerebrales. Se ha hallado una relación negativa moderada entre el grado de atrofia cerebral global (fracción de parénquima cerebral [FPC]) y la MT, evaluada mediante el PASAT (Gronwall, 1977), así como con la VPI, evaluada mediante el Symbol Digit Modalities Test (SDMT) (Smith, 1982). La correlación es aún más fuerte con la atrofia de sustancia gris y es muy débil e inconsistente con la atrofia de sustancia blanca. Estudios recientes corroboran la participación de las estructuras profundas de sustancia gris (tálamo y ganglios basales) en algunas funciones cognitivas (Cruz Gómez, Belenguer Benavides, Simón Gozalbo, Ventura Campos & Forn Frías, 2011).

Vamos a desarrollar a continuación el funcionamiento intelectual general y las funciones cognitivas específicas (VPI, atención, memoria y aprendizaje, gnosis visual y visuopercepción, lenguaje y FE) de los pacientes con EM.

II.2. RENDIMIENTO INTELECTUAL

El rendimiento intelectual general ha sido de escaso interés en EM; los pacientes presentan un rendimiento intelectual general normal o ligeramente disminuido. Lo más llamativo es la diferencia entre el CI verbal y CI manipulativo de la Escala de Inteligencia Wechsler para adultos (WAIS), donde el CI Manipulativo es menor, aunque esta diferencia no es significativa. La interpretación no está clara, algunos autores señalan que los problemas de coordinación, parestias y falta de sensibilidad en extremidades superiores afectan negativamente a la ejecución de las tareas manipulativas (Marsh, 1980; Peyser, Edwards, Poser & Filskov, 1980). Por otro lado, hay que tener en cuenta que en la mayoría de las tareas manipulativas hay un control del tiempo. La velocidad de procesamiento está disminuida en estos pacientes, lo que supone un menor rendimiento en estos test. En cambio la mayoría de los test en la escala verbal no presentan un control del tiempo, y es en esta escala donde el rendimiento es más elevado.

Además de los índices generales, se pueden obtener índices específicos en el WAIS. Los índices específicos más afectados en la EM se refieren a la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo. Ambos índices suelen estar disminuidos en estos pacientes, si bien es más frecuente una disminución en el índice de velocidad de procesamiento (VP) (Kaufman & Lichtenberg, 1999). Recientemente, Ryan y cols.

(2012) con una muestra de 40 pacientes con EMRR observó diferencias significativas en comparación con el grupo control en las puntuaciones e índices del WAIS-IV. Hubo una tendencia general hacia una mayor puntuación en el Índice de Comprensión Verbal (CV) y las puntuaciones más bajas se obtuvieron en VP.

II.3. VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO

La VPI se refiere al tiempo que tarda un individuo en realizar una tarea cognitiva simple. Es una medida de eficiencia cognitiva; la capacidad de realizar, de forma automática y fluida tareas sencillas. Otras denominaciones que se han dado, aparte de VPI, son: eficiencia cognitiva, fluidez cognitiva, velocidad de decisión o velocidad psicomotora, entre otros. Esta capacidad se considera un indicador sensible de lesión cerebral y frecuentemente aparece como una de las características cognitivas típicas de las enfermedades subcorticales (Burton y cols., 2004; Schmidt y cols., 1993).

En EM son muchos los estudios que han demostrado una disminución significativa en la VPI, siendo considerablemente más lenta que en sujetos sanos. Además varios autores han señalado que la disminución de la VPI es el principal déficit en EM (Rao, Leo, Bernardín y cols., 1991; DeLuca, Barabieri-Berger y Johnson, 1994; Demaree, DeLuca, Gaudino y cols., 1999; Ferreira, 2010), y aparecen en un 20-30% de los pacientes (Rao y cols., 1991; Bergendal, Fredrikson & Almkvist, 2007).

Cuando se valora la VPI hay que considerar su complejidad debido a que las puntuaciones obtenidas de los test típicos de velocidad de procesamiento están influenciados, o pueden ser confundidos, con capacidades como la atención, la percepción visuoespacial, la memoria inmediata, así como la velocidad motora, la coordinación o la integridad de los sistemas sensoriales (Gontkovsky & Beatty, 2006). De esta manera, la disminución en la VPI en EM es independiente de los déficits producidos en la velocidad de procesamiento sensorio-motor, ya que se trata de un enlentecimiento en el procesamiento mental a la hora de realizar tareas o actividades cognitivas sean del tipo que sean (Archibald & Fisk, 2000).

Una de las pruebas más utilizadas para valorar esta capacidad es el SDMT, tarea utilizada ampliamente en muchos estudios de EM, tanto en su versión oral como escrita así como en la versión computerizada. Ha sido incluida en las baterías breves y específicas de EM, como el Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS), quien recomienda su uso para valorar VPI en EM frente a el

PASAT (Langdon y cols., 2012). Incluso recientemente se ha demostrado su alta sensibilidad como test de screening para detectar problemas cognitivos en EM (Van Schependom y cols., 2014).

Además también se han utilizado los subtest de clave de números y búsqueda de símbolos del WAIS-III, SDMT versión oral, tareas de cancelación de símbolos o letras, digit span (WAIS-III), Test de stroop, Trail making test o el PASAT. Hay que tener en cuenta que algunas de estas tareas se relaciona con procesos atencionales y de memoria operativa, lo que puede confundir a la hora de discriminar qué proceso cognitivo es el que está afectado en la realización de la tarea.

Hay trabajos que relacionan el déficit cognitivo y la VPI, con otros síntomas como la fatiga y la depresión, frecuentemente observadas en EM. De manera que parece que el déficit cognitivo incrementa la fatiga, derivada de la necesidad de realizar un mayor esfuerzo (Winkelmann, Engel, Apel & Zettl, 2007).

Finalmente destacar que la disminución de la VPI en pacientes con EM influye tanto en el ámbito laboral como en actividades de la vida cotidiana, con evidente repercusión social que interfiere de forma significativa en su calidad de vida (Fields, 2008).

II.4. ATENCIÓN

La atención ha sido una función de poco interés para los investigadores en EM, con resultados escasos e inconsistentes. Algunas explicaciones a esta inconsistencia son: el diferente concepto de atención que ha utilizado cada autor, las distintas herramientas de evaluación que se utilizan entre los estudios, y la implicación de otros procesos cognitivos como la VPI, la memoria operativa o la flexibilidad cognitiva (Balsimelli, Mendes, Bertolucci & Tilbery, 2007).

La atención es una función compleja y difícil de definir. No hay un claro acuerdo sobre qué es atención y qué no lo es (Estévez-González, García Sánchez & Junqué, 1997; Leclercq, 2002), si bien la mayoría acepta que se trata de un conjunto de diferentes subsistemas que trabajan de manera coordinada (Leclercq, 2002; Posner, 2012). Consta de diferentes subsistemas, entre ellos, los más conocidos son: el “span” (almacenamiento) atencional, la atención focalizada, sostenida, selectiva, alternante y dividida (Estévez-González y cols., 1997; Leclercq, 2002). El span atencional, valorado típicamente con la tarea de dígitos, suele ser normal en pacientes con EM o estar

ligeramente disminuida, así como la atención focalizada (capacidad de centrar la atención a un estímulo) (Balsimelli y cols., 2007). Por otro lado, la atención selectiva es la capacidad atender a un estímulo en presencia de otros que compiten con él, lo que implica inhibir distractores mientras se procesa la información del entorno. Jansen & Cimprich (1994) encontraron déficits en atención selectiva, en una muestra de 33 pacientes de EMRR sin discapacidad física significativa, no relacionados con síntomas depresivos. Los autores señalan la importancia de estudiar los problemas de atención en EM, incluso en los estadios iniciales de la enfermedad. Otros autores han hallado una pobre ejecución en el Test de Stroop, con una baja resistencia a la interferencia, lo que supone problemas en atención selectiva además de dificultades en la inhibición de una respuesta automática y en flexibilidad (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Macniven y cols., 2008). Algunos investigadores consideran que lo que falla realmente en estos pacientes es la atención sostenida, esto es, atender a un estímulo o tarea durante un período prolongado de tiempo. Este tipo de atención se valora con tareas de vigilancia. Por otro lado, recientemente se ha observado que, más que un problema de atención sostenida se trata de un problema de velocidad de procesamiento de la información (Balsimelli y cols., 2007).

Tinnefeld (2005), han estudiado la atención dividida (atender a dos estímulos diferente de manera simultánea) en una muestra de 26 pacientes con EM de corto tiempo de evolución y discapacidad física mínima y moderada, hallando alteración en la preparación a la respuesta, en tareas de vigilancia (atención sostenida), y en tareas de atención dividida.

Por otro lado, Nebel y cols. (2007) investigó mediante resonancia magnética funcional si la actividad cortical durante tareas que requieren atención focalizada y dividida estaba reducida en los pacientes con EM. Sus resultados mostraron que los pacientes con bajo rendimiento en tareas atencionales, mostraban una menor actividad en regiones prefrontales y parietales, regiones relacionadas con estos procesos.

Entre las pruebas que típicamente se han utilizado para la evaluación de la atención se encuentra el SDMT, el PASAT, el test de stroop y más recientemente el “Attention Network Test-Interactions” (ANT-I) (Galvao-Carmona y cols., 2014). Los estudios que utilizan para la evaluación de la atención la versión oral del SDMT y el PASAT obtienen un rendimiento significativamente disminuido en pacientes de EM en comparación con controles sanos, si bien estas tareas implican otros procesos cognitivos, como la velocidad de procesamiento o la memoria de trabajo, además se

utilizan típicamente en los estudios de VPI en EM (DeLuca, Barbieri-Berger & Johnson 1994; Nunnari y cols., 2015; Paul, Beatty, Schneider, Blanco & Hames, 1998) .

En conclusión se puede decir, que las alteraciones en procesos atencionales frecuentemente halladas en estos pacientes se deben a procesos atencionales de tipo complejo que requieren de un mayor uso de recursos cognitivos: atención selectiva, alternante y dividida, así como a tareas de vigilancia.

II.5. MEMORIA Y APRENDIZAJE

Los mayores déficits cognitivos hallados en pacientes con EM han sido en relación con la memoria. Así lo demuestran múltiples estudios donde la proporción de pacientes que tienen problemas de memoria se encuentra entre 30-70% (Beatty & Monson, 1991; Beatty y cols., 1996; Brassington & Marsh, 1998; Dimond, DeLuca, Kim & Kelly, 1997; Hulst y cols., 2015; Tinnefeld y cols., 2005).

Thornton y Raz (1997) demostraron con una muestra de 36 pacientes de EM que los problemas de memoria se centraban sobre todo en memoria a largo plazo (MLP) y en memoria de trabajo (MT). Schulz y cols. (2006), con una muestra de 21 pacientes de EM identificó también déficits en MT y en memoria visual a corto y largo plazo, no asociados con el grado de depresión, con mayor afectación en formas progresivas y mayor EDSS. Los autores destacaron que los déficits de memoria y velocidad de procesamiento están presentes desde el inicio de la EM.

Los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de la información de la MLP, pueden verse afectados en EM. Más concretamente, DeLuca y cols. (1998) y Demaree y cols. (2000), entre otros autores, se han centrado en investigar si los déficits se producen en la adquisición, almacenamiento o recuperación de la información, y en función del tipo de material (verbal y visual). Estos autores encontraron que los pacientes con EM requerían más ensayos para aprender la nueva información que el grupo control, lo que supone mayores problemas a la hora de codificar la nueva información. Ambos grupos (pacientes y controles) tenían un rendimiento similar en recuerdo y reconocimiento del material verbal, pero con el material visual el rendimiento era significativamente peor que el grupo control. Concluyen que los déficits en memoria verbal en EM son debidos a déficits en la codificación de la información, mientras que en memoria visual se atribuyen tanto a la codificación como al almacenamiento y recuperación de la información. Por su parte,

Nieto Barco y cols. (2008), demostraron la existencia de déficits tanto en la memoria verbal como visuoespacial, así como en VPI, y enfatizaron que estos déficits no eran secundarias al déficit inicial de codificación de la información, sino a la capacidad de recuperación. Si bien, también destacaron diferencias en función del tipo de material utilizado, así un menor rendimiento en la memoria verbal compromete la memoria de trabajo; en la memoria visuoespacial, las dificultades son más generalizadas y conllevan a dificultades en los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de la información.

Griffiths y cols. (2005) investigaron en una muestra de 83 pacientes con EM los efectos de la interferencia en la memoria (aprendizaje verbal de listas de palabras); hallaron que después de eliminar el efecto de los factores de confusión relacionados con la edad y el grado de depresión, había un fuerte efecto de interferencia retroactiva, que consiste en una dificultad para recordar la información aprendida previamente cuando entra información nueva en el sistema. Lo explican como una reducción de la flexibilidad mental que reduce la eficiencia de la codificación.

En cuanto a la memoria semántica en EM, Laatu (1999) mediante tareas conceptuales, de atributos y relaciones entre conceptos, señalan que los pacientes con EM tienen dificultades en la comprensión de significados conceptuales, indicando un déficit de recuperación de la información combinado con un déficit de almacenamiento subyacente a la memoria semántica. Posteriores estudios, señalan que la memoria semántica parece estar preservada. (Kenealy, Beaumont, Lintern & Murrell, 2002; Sepulcre y cols., 2011).

Recientemente, se ha relacionado la carga lesional y la atrofia del hipocampo con el déficit de memoria en EM. Sacco y cols., (2015) analizaron las lesiones y atrofia del hipocampo (en RM de 3-Tesla) en 46 pacientes con EMRR y el déficit cognitivo. Sus resultados mostraron que los pacientes tenían atrofia significativa de sustancia blanca y gris en el hipocampo izquierdo y derecho, comparado con los controles; los pacientes con deterioro cognitivo tenían significativamente más carga lesional en T2 y atrofia de sustancia blanca que los pacientes sin deterioro cognitivo. Sólo el rendimiento en la memoria verbal se correlacionó con la atrofia del hipocampo izquierdo.

II.6. GNOSIS Y VISUOCONSTRUCCIÓN

Las habilidades visuoespaciales y visuoesconstructivas han sido de escaso interés en EM y los pocos estudios que se han ocupado de estas habilidades aún no han abordado plenamente la gran variedad de problemas visuoperceptuales que pueden aparecer en esta enfermedad (Winkelman y cols., 2007).

Algunos autores han encontrado déficit en la percepción de rostros y de figuras geométricas que aparecen con cierta frecuencia en EM, si bien, se han descrito pocos casos de agnosia visual o prosopagnosia como tal (Okuda y cols., 1996). Existen algunos estudios de casos con déficit visuoperceptivo por estímulos visuales complejos, como por ejemplo, pacientes que muestran negligencia visual, agnosia visual para las formas (o aperceptiva) y dificultades al reconocer imágenes en 3D (procesamiento espacial). Otros autores, han observado que un número considerable de pacientes con EM fallan en las tres pruebas de Benton (juicio de orientación de líneas, reconocimiento facial y discriminación visual) y en la prueba de organización de Hooper (Beatty, Goodkin, Monson & Beatty, 1989).

La mayor parte de los trabajos se han basado en el estudio de procesos simples de discriminación de estímulos visuales, con atributos tales como la intensidad luminosa (contraste), el color, la frecuencia espacial, la frecuencia temporal y el movimiento. Uno de los autores que analizó estos procesos en mayor profundidad fue Vleugels y cols. (2000), quien con una muestra de 49 pacientes (sin oftalmoplejía) halló una tasa de frecuencia real de déficits visuperceptivos del 26% (mayor de la encontrada hasta el momento). El patrón de deterioro visuoperceptual no fue uniforme ni selectivo. Las tareas donde más fallaban los pacientes se referían a la discriminación de color, la constancia del tamaño (ilusión de Müller Lyer) y el reconocimiento de objetos con una sensibilidad del 86,7% y una especificidad 81,3%. Las variables cognitivas visuoperceptivas correlacionaban de manera significativa, pero débilmente, con la discapacidad física y piramidal y signos neurológicos de cerebelo y tronco cerebral. Posteriormente, halló que la desmielinización en la vía M (Magnocelular) en EM puede llegar a ser un factor determinante del deterioro en tareas visuoperceptivas, más que el daño en la vía P (Parvocelular) (Vleugels y cols., 2001).

Otras gnosias, como la somatosensorial, se han abordado escasamente mediante el análisis de casos clínicos. Un ejemplo es el “síndrome de la mano ajena” (extraña sensación de que la mano se comporta de forma independiente, como si no

perteneciese al resto del cuerpo). Este síndrome no es frecuente en EM, sin embargo Kurne y cols. (2008), presentaron un caso de una mujer de 34 años con EM que tenía síntomas recurrentes de este síndrome. La resonancia magnética craneal mostró lesiones activas desmielinizantes en el cuerpo calloso. El síndrome de la mano ajena se diagnostica de acuerdo a la ubicación de la lesión y los síntomas de presentación, tal y como ocurría con dicha paciente.

En cuanto a las capacidades visuoespaciales, Schulz y cols. (2006) encontró una puntuación significativamente menor en la figura de Rey-Osterrieth (Rey, 1997) en comparación con los controles. Otros estudios encuentran alteración en estas capacidades asociadas a problemas atencionales, velocidad de procesamiento, función ejecutiva y memoria a largo plazo (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Nieto Barco y cols., 2008).

II.7. LENGUAJE

Pocos estudios se han interesado por el lenguaje en la EM dado que esta función suele encontrarse intacta en estos pacientes (Calabrese, 2006; Rao, 1995). Aunque, se sabe que la afasia puede aparecer como un síntoma de enfermedades desmielinizantes, si bien su frecuencia es rara.

La mayoría de los trabajos sobre lenguaje y EM se basan en la descripción de casos clínicos, algunos de ellos como debut inicial y monosintomático (Achiron y cols., 1992). El grupo de Arnett (1996) sólo describió 1 caso de afasia de conducción, donde había deterioro de las fibras de sustancia blanca que conectan el área de Broca y el área de Wernicke.

Di Majo y Cols. (2002) presentaron un caso de un hombre de 50 años que presentó dificultades en el habla de comienzo agudo que fue diagnosticado de afasia. Después de 24 meses, el paciente no tuvo nuevos síntomas. El análisis anatomopatológico de la biopsia permitió llegar al diagnóstico de enfermedad desmielinizante tipo EM monosintomática. Los autores concluyeron que la afasia como síntoma inicial de EM, monosintomático y de aparición en mediana edad, puede estar infravalorado.

Los casos de alexia y/o agrafia que se han descrito en EM son muy escasos, en concreto sólo se han descrito 5 casos, en donde hay una clara evidencia clínico-radiológica al respecto.

Aparte de los hallazgos de casos clínicos, arriba descritos, autores como Laatu y cols. (1999), han hallado ciertas características en el procesamiento lingüístico en ausencia de afasia. Así, sugieren que existen dificultades en la comprensión y expresión del lenguaje en EM. En concreto, se han encontrado dificultades en la habilidad para decodificar el significado de estructuras gramaticalmente complejas o ambiguas y en el habla, con frases cortas y gramaticalmente correctas, así como un bajo número de unidades de información por frase (Grossman y cols., 1995; Wallace & Holmes, 1993).

Recientemente, trabajos como los de Sepulcre y cols. (2011), han estudiado las estrategias de acceso léxico en pacientes EM y sus cambios en el tiempo. Estudiaron las estrategias de acceso al léxico en pruebas de fluidez verbal fonológica y semántica, y en pruebas de denominación por confrontación visual en una muestra de 45 pacientes con EM y 20 controles sanos. El estudio fue prospectivo. Al inicio del estudio, hallaron un pobre rendimiento tanto en fluidez verbal (fonológica y semántica) como en denominación en los pacientes con EM en comparación con los controles. Después de 2 años de seguimiento, la puntuación en denominación disminuyó y mejoró en tareas de fluidez verbal semántica. Los autores concluyeron que los déficits son debidos a un fallo en la recuperación de la información léxica y no a un fallo del propio almacén semántico. Barwood & Murdoch (2013) estudiaron las habilidades lingüísticas de un grupo de EMPP, obteniendo que aunque los pacientes pueden haber conservado estas habilidades de manera general, algunos individuos pueden presentar alteraciones leves en las habilidades metalingüísticas.

CAPÍTULO 3:

FUNCIONES EJECUTIVAS Y

LÓBULOS FRONTALES

III FUNCIONES EJECUTIVAS Y LÓBULOS FRONTALES

III.1. ASPECTOS HISTÓRICOS.

Hasta hace un siglo, los lóbulos frontales eran un enigma para los científicos que estudiaban el cerebro. Desde entonces y sobre todo en las últimas décadas ha habido un gran avance gracias a los modelos teóricos provenientes de la Psicología Cognitiva, por un lado, y a las nuevas técnicas de neuroimagen, por otro. Sin embargo, hoy en día tanto aspectos anatómicos como funcionales continúan sin resolverse.

Los primeros estudios no atribuyeron una función única a los lóbulos frontales y por tanto pensaron que no eran relevantes, otorgándoles el nombre de “lóbulos silentes”. Sin embargo, pronto se empezaron a dar cuenta de su complejidad, a partir del caso de Phineas P. Gage en 1848; una barra metálica le atravesó el cráneo y el lóbulo frontal izquierdo, con alteración de conducta, emociones y personalidad posterior. El caso de Gage está considerado una de las evidencias científicas que sugería el funcionamiento del lóbulo frontal.

Luria (1973), uno de los padres de la neuropsicología, hizo un gran avance al establecer las bases de las funciones cerebrales, entre ellas la del córtex prefrontal, al cual le atribuía la función de regular la conducta. La neuroanatomía clásica dividía la corteza cerebral en tres grandes segmentos: 1) motor, localizado justo en la parte anterior de la fisura de Rolando; 2) premotor, una gran área en la parte anterior de la corteza motora que actúa como corteza motora de asociación; 3) prefrontal, localizada en la parte anterior del área premotora incluyendo el córtex lateral, medio y orbitofrontal. En la clasificación de Luria, el córtex prefrontal se encargaba de programar, dirigir y organizar las acciones humanas, como se aprecia en el siguiente texto (Luria, 1973a, 1973b).

“A different kind of disturbance of action can be seen in patients with lesions of the prefrontal parts of the brain. In these patients, the technical structure of the movements remain preserved, but the goal-linked programs of human actions become severely disturbed, and well-organized, programmed actions can be replaced by inert stereotypes or

*by imitations of movements that the patient happens to be
seeing but does not correct”.*

Los estudios posteriores que comenzaron a abordar la complejidad del córtex prefrontal, intentaron explicarlo a través de metáforas. Así el concepto de “función ejecutiva” fue acuñado por Muriel Lezak en 1984, haciendo referencia a la analogía de un “CEO”, del inglés “Chief executive officer”, es decir, un Jefe ejecutivo cuya función normalmente es de establecer, planificar, ejecutar, revisar y modificar metas (Goldberg, 2001). A pesar del esfuerzo de Lezak y posteriores autores por definir las funciones del córtex prefrontal, todavía hoy en día resulta difícil, considerándose un “cajón de sastre”.

Una analogía más actual que explica el concepto de función ejecutiva es “el director de orquesta” expuesto por Goldberg (2001), quien establece que el córtex prefrontal es un director de orquesta que dirige a un conjunto amplio de intérpretes, es decir, al resto de regiones cerebrales con funciones diferentes, cuya función primordial es la de organizar, planificar, dirigir y solucionar problemas.

Desde el punto de vista filogenético, la corteza cerebral (neocórtex) es relativamente reciente (Goldman-Rakic, 1984). En los primates superiores se observa una explosión neocortical, presentando mayor superficie y un aumento del número de conexiones (axones y prolongación de las dendritas apicales). Consta de seis capas de células cuya organización dotó al cerebro de una mayor complejidad y capacidad funcional. Filogenéticamente supuso un cambio radical de forma que el resto de estructuras quedaron subordinadas (Goldberg, 2001). El cerebro está formado por cuatro lóbulos principales: el occipital, que procesa la información visual; el temporal, que procesa la información auditiva; el parietal, que trabaja con la información táctil; y el frontal que trabaja con los movimientos. De forma más tardía aparecieron el lenguaje y las funciones ejecutivas, funciones más complejas. El lóbulo frontal fue el que más tarde se desarrolló alcanzando regiones prefrontales, las cuales constituyen la parte que más nos diferencia de otros seres vivos; el volumen de sustancia blanca cerebral es desproporcionadamente mayor en humanos que en otros primates (Schoenemann, Sheehan & Glotzer, 2005). En este sentido, ya Brodman (1909) señaló que el córtex prefrontal constituye un porcentaje diferente, con respecto a toda la corteza cerebral, en cada especie. Así en gatos es del 3,5%, del perro del 7%, del 8,5% en el lémur, del 11,5% en el macaco, del 17% en el chimpancé y del 30% en humanos (Goldberg, 2001). Rose y Woolsey (1949), observaron que de un grupo amplio de mamíferos había una

región que recibía proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo. Esta proyección talámica era paralela a las proyecciones de otros núcleos talámicos (geniculados interno y externo). De esta manera definieron una región similar a diferentes especies animales denominándola corteza prefrontal. El desarrollo evolutivo del córtex prefrontal no apareció al mismo tiempo, así la zona dorsolateral apareció más tarde que otras regiones prefrontales (Fuster, 2002). Por otro lado, más recientemente se considera que aunque el tamaño de la región frontal aumentó rápidamente en los seres humanos, este cambio correlacionó con el aumento del tamaño de otras áreas y del cerebro total, y con la disminución de la densidad de neuronas frontales, por tanto, la singularidad cognitiva humana debe centrarse en la reorganización y complejidad de las redes neuronales, y menos en el tamaño relativo y el aislamiento de los lóbulos frontales (Barton & Venditti, 2013; Smaers & Soligo, 2013).

Desde el punto de vista ontogenético, el córtex prefrontal es una de las regiones que se desarrollan más y más tarde en el curso del desarrollo del individuo (Fuster, 1993; Gogtay y cols., 2004). Así, el desarrollo del cerebro humano implica una elaboración de conexiones córtico-corticales y córtico-subcorticales de manera diferenciada en cada periodo del individuo. Los estudios señalan que durante los 2 primeros años de vida, coincidiendo con un gran desarrollo de los lóbulos frontales, es el periodo de mayor avance en el control emocional. A los 6 meses se consigue la conciencia del estado interno, diferenciando entre estados emocionales propios y estímulos externos. A los 8 meses, se consigue la regulación de estados emocionales, la atención selectiva a estímulos externos concretos así como la percepción de contingencias temporales. A los 2 años hay una activación máxima del córtex prefrontal lo que supone presencia de conducta intencional planificada. De los 4 a los 8 años, hay un aumento de la mielinización frontal. De los 8 a los 10 años se consolida el desarrollo de las funciones atencionales de orden superior así como aparece la capacidad de inhibición a estímulos. De los 10 a los 12 años hay de nuevo un incremento de la mielinización frontal, mostrando un nivel de competencia mayor, pero no será hasta los 15 años cuando el nivel de competencia en función ejecutiva se asemeje a la del adulto, completándose la maduración en la adolescencia (Anderson, 2002; Fuster 2002; Giedd, 1999; Klingberg, Vaidya, Gabrieli, Moseley & Hedehus, 1999; Sowell, Thompson, Tessner & Toga, 2001).

Por otro lado, autores como Stuss (1992) señalan que aunque la maduración de los lóbulos frontales se completa en la pubertad, existe evidencia de una continuidad de

su desarrollo en años posteriores. Los picos de mayor crecimiento del córtex prefrontal por tanto, se encuentran desde el nacimiento hasta los 2 años de edad y por encima de los 15 años.

Otros estudios se han centrado en la localización de la actividad prefrontal durante el desarrollo, hallando que de 7-9 años la actividad prefrontal se encuentra principalmente en el lóbulo frontal derecho. Se sabe que la región prefrontal derecha se asocia con el procesamiento de información novedosa, de forma que a medida que el individuo toma dominio en la tarea, el lóbulo frontal izquierdo se activa (Goldberg y cols., 1994). Parece lógico pensar que haya, durante este periodo de vida, mayor activación derecha que izquierda, debido a que es una época de múltiples aprendizajes y adquisición de nuevos conocimientos y destrezas.

III.2. NEUROANATOMÍA DEL LÓBULO FRONTAL.

El lóbulo frontal está parcelado en 16 áreas citoarquitectónicas de Brodman y ocupan una amplia zona del polo anterior del cerebro. Comúnmente se describen 5 regiones neurofuncionales, cada una de ellas se encargan de aspectos diferentes (ver Tabla III-1). Estas regiones son: área motora primaria o córtex motor; córtex premotor; opérculo frontal, área prefrontal o córtex asociativo frontal; región paraolfatoria subcallosa.

Tabla III-1 Regiones neurofuncionales y áreas de Brodman

Región	Área de Brodman	Función
Córtex Motor (M1).	4	Control de movimientos aprendidos. Representación somatotópica de los movimientos (Homúnculo motor de Penfield).
Córtex premotor: - córtex arqueado. - área lateral. - área motora suplementaria (mesial).	6	Control de movimientos oculares en búsqueda de objetos. Selección de movimientos, aprendizaje motor y visuomotor. Iniciar el habla. Secuenciar temporal mente movimientos.
Opérculo frontal.	44, 45 y 47	En el hemisferio izquierdo área de Broca del lenguaje, en el derecho se ocupa de la prosodia y los gestos emocionales.
Córtex prefrontal.	9, 10, 11, 12, 13, 14, 24, 32, 33, 46 y 47	Planificación, razonamientos, control emocional, inhibición, creatividad, motivación, atención, memoria de trabajo, entre otras.
Región paraolfatoria subcallosa.	25	Relacionado con las emociones. En concreto su alteración se relaciona con la depresión farmacoresistente.

Región	Área de Brodman	Función
--------	-----------------	---------

La región prefrontal es la región frontal más desarrollada en humanos. Desde el punto de vista neuroanatómico y de circuitos funcionales, se describen y diferencian tres regiones con características clínicas específicas (Felten & Shetty, 2010; Haines, 2004; Nieuwenhuys, Voogd & Van Huijzen, 2009). Estas regiones son: dorsolateral (área 9, 10 y 46), orbitofrontal (áreas 11, 12, 13, 14 y 47) y ventrotomedial (áreas 24, 32 y 33). Ver Tabla III-1. La descripción sus los circuitos funcionales y sus características clínicas se detallan a continuación. Ver Figura III-1.

Circuito dorsolateral, disejecutivo:

Se localiza en el área dorsolateral, y se encuentra excepcionalmente conectada con las áreas asociativas de las regiones parietales, temporales y occipitales. Además posee otras conexiones amplias con la corteza del cíngulo y los ganglios basales. Las proyecciones de la región prefrontal dorsolateral se originan en las áreas 9 y 46 de Brodmann, principalmente, y van hacia el estriado, ocupando gran parte de la cabeza del núcleo caudado. Estas partes proyectan sobre la porción dorsomedial del globo pálido interno y la porción reticular rostral de la sustancia negra, actuando nuevamente sobre la corteza prefrontal dorsolateral a través de los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo. Las funciones de este circuito son de flexibilidad, ordenación temporal de acontecimientos recientes, planificación, aprendizaje procedimental, acciones de regulación basadas en estimulación ambiental y aprendizaje de la experiencia, y memoria de trabajo. Se ha aceptado que la función del estriado está controlada por la corteza, sin embargo hay recientes que han demostrado la implicación del estriado en algunos aprendizajes con independencia de la corteza prefrontal. (Fuster, 1997; Haber, 2003; Pasupathy & Miller, 2005).

Los pacientes con lesiones en esta área muestran un pensamiento concreto y perseverativo, con dificultades en planificación, búsqueda de estrategias, solución de problemas, dificultades en razonamiento y flexibilidad mental. Además estos pacientes se caracterizan por un comportamiento espontáneo muy escaso y actúan sólo cuando ya han realizado una actividad una vez. Se muestran apáticos e irritables en situaciones donde se les provoca para que salgan de su rutina. Además muestran dificultades atencionales en forma de distraibilidad y a la hora de secuenciar tareas y movimientos.

Suelen fallar en test diseñados para evaluar estrategias de solución de problemas (como el Wisconsin Card Sorting Test [WCST] o el Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome [BADS]) y obtienen un buen rendimiento en tareas relacionadas con conocimiento aprendido o capacidades perceptivas y motoras (como en el Mini-Mental y las escalas de inteligencia general y memoria de Wechsler) (Duffy & Campbell, 1994).

Circuito orbitofrontal, desinhibición:

La corteza orbitofrontal se encuentra por encima de la gruesa estructura ósea orbital. Las regiones orbitales y mediales poseen conexiones con el hipotálamo, estructuras límbicas y con el polo temporal. Hay múltiples conexiones entre las áreas mediales y orbitofrontales, así como entre estas y el estriado ventral (núcleo accumbens, banda ventromedial del núcleo caudado y la parte del putamen ventral). El estriado ventral proyecta a su vez al pálido ventral, y éste a las porciones medial y central del núcleo dorsomedial del tálamo, las cuales se conectan de nuevo con áreas prefrontales mediales y orbitales. Estas regiones prefrontales desempeñan un importante papel en las emociones, la elección del comportamiento relacionado con la recompensa y la motivación (Haber, Kunishio, Mizobuchi & Lynd-Balta, 1995; Patterson, Ungerleider & Bandettini 2002).

Los pacientes con daño orbitofrontal muestran un pobre control de impulsos, explosiones de agresividad, arrebatos, expresiones verbales inapropiadas del tipo de bromas, chistes, comentarios lascivos, palabrotas y una falta de sensibilidad interpersonal. A menudo se les diagnostica como maníacos o antisociales a pesar de la ausencia de síntomas neurovegetativos de los trastornos del estado de ánimo primarios o de la historia de trastornos de conducta. Por esta razón algunos autores lo consideran como un comportamiento “pseudopsicopático” con implicaciones sociales y en ocasiones problemas con la justicia y crímenes pasionales (Duffy & Campbell, 1994).

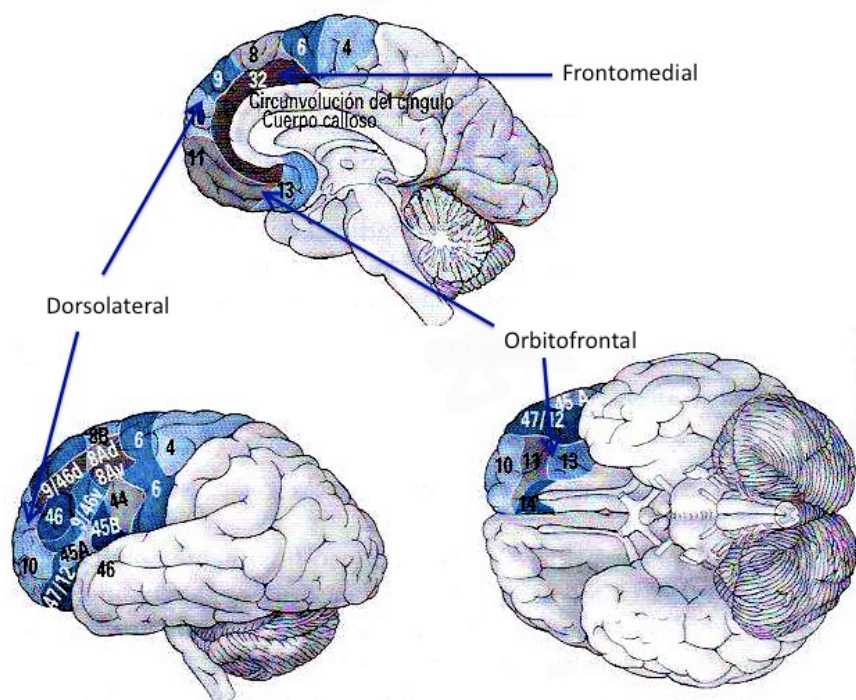
Circuito ventromedial, apatía:

La afectación de la región ventromedial normalmente afecta a regiones de la corteza cingulada y al área motora suplementaria (AMS). El área prefrontal ventromedial conecta con el cuerpo estriado. Esta región proyecta al globo pálido y a la sustancia negra, y continúa hasta el tálamo (núcleos dorsomediales) para regresar de nuevo al área ventromedial. Además, a través de otros circuitos, proporciona una vía

para controlar el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). Los cambios fisiológicos derivados del SNA, como presión arterial o respiración, aparecen con frecuencia en las respuestas emocionales, precisamente por las múltiples conexiones entre estas estructuras y la amígdala, hipotálamo, cuerpo estriado y núcleos del tronco cerebral.

A estas estructuras se les asocia con aspectos motivacionales y exploratorios relacionados con la acción. Los estudios con estimulación eléctrica en el cíngulo muestran que inducen a una disminución en el estado de alerta y el arousal, mientras que la estimulación en AMS provoca un cese en la actividad volitiva (Niedermeyer, 1998). Estas dificultades pueden ir desde una apatía hasta un mutismo acinético (MA). Los pacientes suelen seguir visualmente los movimientos de objetos aunque sin respuesta emocional a los estímulos, permaneciendo indiferentes. El MA persistente es casi siempre el resultado de lesiones bilaterales (traumáticas y/o vasculares) mientras que las lesiones unilaterales ocasionan MA transitorio, probablemente por compensación de la región contralateral (Della Sala, Marchetti & Spinnler, 1991). Por otro lado parecen deprimidos (pseudodepresión) con una falta de interés y de iniciativa por las cosas, aunque carecen de los síntomas típicos de la depresión mayor como disforia, cogniciones negativas y signos neurovegetivos. Además son resistentes a tratamiento con antidepresivos, no siendo efectivos (Duffy & Campbell, 1994).

Figura III-1 regiones prefrontales



Fuente: adaptado de Bryan (2006).

Tabla III-2 Conexiones del córtex prefrontal, según diferentes autores

Autor	Conexiones Corticales	Conexiones Subcorticales
Damasio y Anderson (1993).	- Temporal (giro superior, medio e inferior).	- Tálamo (núcleo dorsomedial, principalmente).
	- Occipital (lateral).	- Hipotálamo.
	- Parietal (posterior e inferior).	- Amígdala (orbital y medial).
	- Córtex olfatorio y cingulado.	- Hipocampo (córtex entorrinal).
Cummings (1995)	- Orbitofrontal.	- Núcleo subtalámico.
	- Frontomedial.	- Tálamo.
	- Dorsolateral.	- Amígdala.
	- Córtex asociativo parietal, temporal y occipital.	- Núcleo accumbens.
	- Giro parahipocámpico.	- Pálido ventral- sustancia negra.
	- Polo temporal.	

III.3. MODELOS TEÓRICOS SOBRE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS

El incremento de modelos teóricos relacionados con el funcionamiento del córtex prefrontal fue posible gracias a la cantidad de pacientes provenientes de la segunda Guerra Mundial con lesiones focales frontales, así como al avance en técnicas de neuroimagen.

El concepto que se tiene hoy en día sobre las funciones ejecutivas, como se ha comentado anteriormente, es ambiguo e inespecífico, en donde se incluyen diferentes funciones. Estas funciones son imprescindibles para orientar un comportamiento hacia un objetivo en un contexto apropiado, adaptándose de forma flexible a una situación concreta. Incluyen: motivación, planificación, auto-regulación y auto-dirección de la conducta, principalmente.

El término funciones ejecutivas no posee una teoría neuropsicológica firme y unitaria, así como tampoco una relación clara entre estructura, función y conducta. Por este motivo, existen diferentes modelos teóricos que intentan explicar la compleja estructura funcional y anatómica de las funciones ejecutivas. Los más importantes son:

Modelo del Sistema Atencional Supervisor:

El “Sistema Atencional Supervisor” (SAS) es un modelo que se basa en el

control atencional, donde las regiones prefrontales toman especial interés. Ha sido desarrollado por Norman & Shallice (1986), quienes diferencian dos sistemas de procesamiento: un *programador de competición* (ó agenda de arbitraje) que evalúa la importancia de distintas acciones y ajusta el comportamiento rutinario con arreglo a ellas. Este sistema se encargaría del procesamiento automático e implícito de la información. Y un *sistema atencional supervisor* que modula el programador de competición y se activa cuando la selección de acciones rutinarias no es apropiada a una situación concreta. Se encarga de tareas novedosas, donde no hay una solución conocida de antemano. Es un procesamiento consciente explícito y controlado, que implica planificar, tomar decisiones y en su caso inhibir una respuesta automática. Este segundo sistema se ubicaría en el córtex prefrontal. Las funciones del SAS se ven afectadas cuando hay una patología prefrontal, mostrando síntomas como rigidez de conducta, perseveración, distraibilidad o inhibición (Figura III-2).

Figura III-2 Sistema Atencional Supervisor



Modelos de la memoria de trabajo:

El término memoria de trabajo u operativa fue descrito por Baddeley & Hitch (1974) para referirse a un sistema que mantiene y manipula la información de manera temporal. Posteriormente el propio Baddeley (2000) lo reformuló, para incluir diferentes componentes: bucle fonológico-articulatorio, agenda visuoespacial, ejecutivo central y buffer episódico. El bucle fonológico es un proceso de control basado en el

repaso articulatorio, de manera que actúa como un sistema donde se almacena la información verbal de forma transitoria. Permite utilizar el lenguaje subvocal, manteniendo el “habla interna”. La agenda visuoespacial, es un sistema que manipula imágenes visuoespaciales de la percepción visual o de la creación de una imagen visual. Es análogo al bucle fonológico e interviene en el uso de mnemotecnias visuales así como en el cálculo mental, entre otros.

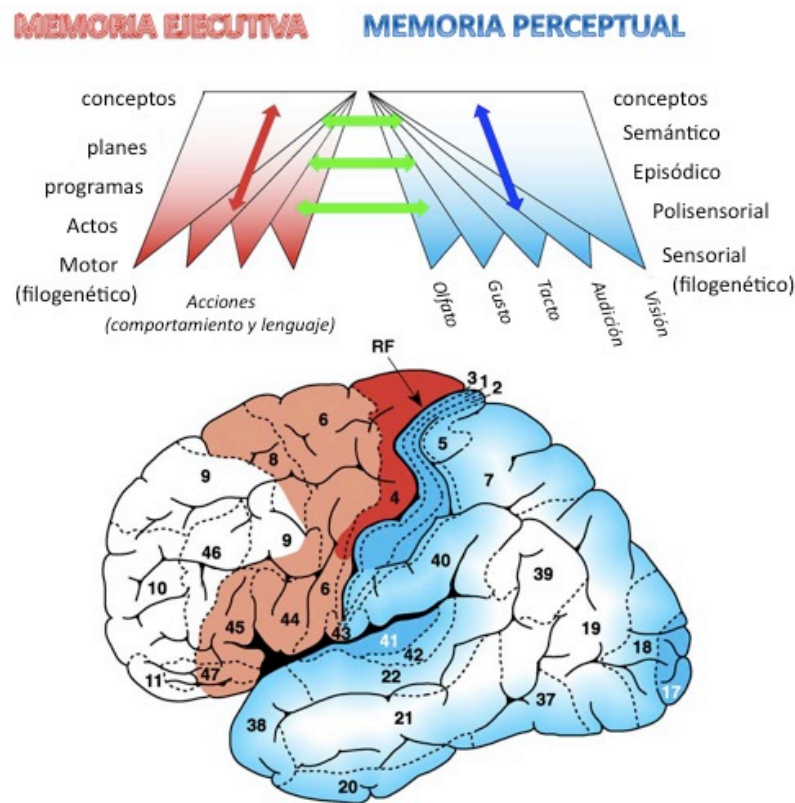
El ejecutivo central es un sistema de control de la información (verbal o visuoespacial), de manera que selecciona y opera con estrategias adecuadas para resolver un determinado problema. Según Baddeley, este sistema depende del control atencional y no es tanto un sistema de almacén de información. Finalmente, el buffer episódico, es un sistema que permite unir toda la información (verbal y visual) para integrar episodios congruentes en un orden secuencial. Se sugiere que está controlado por el componente ejecutivo y que es accesible a la conciencia (Tirapu-Ustárroz, Muñoz-Céspedes & Pelegrín-Valero, 2002).

La memoria de trabajo, por tanto, interviene en muchos procesos cognitivos como el razonamiento, el lenguaje o la aritmética, entre otros, manipulando la información que le llega para dar una respuesta eficaz. Goldman- Rakic (1990) establecieron un modelo basado en el estudio con primates, sugiriendo que el córtex prefrontal es en esencia un sistema de memoria operativa o de trabajo que permite formar asociaciones entre los estímulos ambientales, el conocimiento almacenado, y las metas a conseguir, de manera que es responsable de la información que se mantiene en un momento dado en el sistema (memoria representacional), para después ser utilizada. Explican cómo una lesión en dicha región puede preservar el conocimiento del mundo, pero alterar la capacidad de recuperar ese conocimiento almacenado en un momento dado para utilizarlo.

Fuster (2006) se centró también en el papel que desempeñaba la memoria de trabajo en el procesamiento prefrontal. Postula que la memoria consiste en representaciones cognitivas basadas en redes de neuronas corticales que han sido asociadas en base a la experiencia tanto del propio individuo como de su especie. Estas redes (“cognits”) estarían dispersadas por el córtex asociativo. Señala, en términos generales, dos partes en la corteza: una posterior a la cisura de Rolando, que se encargaría de la memoria perceptual; y una anterior (frontal) encargada de la memoria ejecutiva (memoria de trabajo). Además hay una organización temporal de las acciones, en los dominios de razonamiento, lenguaje y comportamiento que se basa en la

interacción entre las redes de la corteza prefrontal y la corteza posterior (ciclo de acción) (Figura III-3).

Figura III-3 Diagrama de la distribución anterior y posterior de las redes (cognits)



Tomado de Fuster (2006).

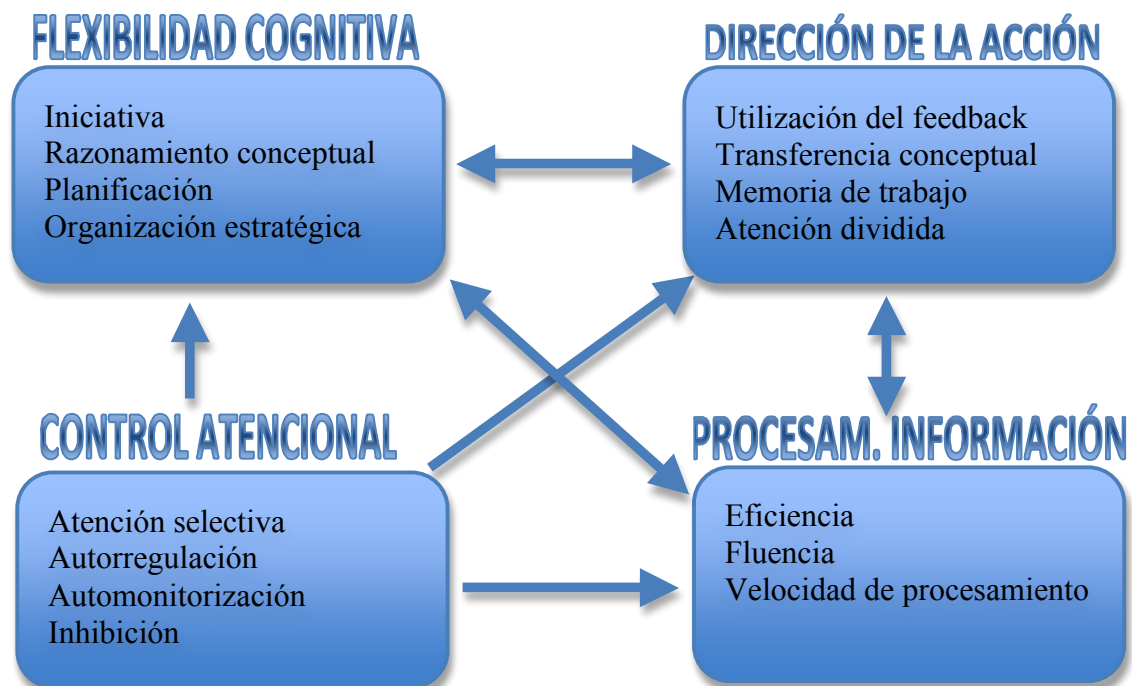
Modelo de los marcadores somáticos:

Damasio (1996, 1998) observó que los pacientes neurológicos con lesiones prefrontales mediales y orbitofrontales realizaban bien los test neuropsicológicos de funciones ejecutivas, pero sin embargo no experimentaban las emociones de la misma manera que un sujeto normal, incapacitándolo a la hora de regular su comportamiento y mostrando dificultades en los procesos de razonamiento social y toma de decisiones. Estos pacientes poseen un escaso aprendizaje de la experiencia y muestran reacciones inadecuadas ante situaciones sociales con presencia de comportamientos inapropiados. De estas observaciones Damasio sugirió la hipótesis del marcador somático como una forma de explicar el papel de las emociones en el razonamiento y la toma de decisiones. Para Damasio, un marcador somático es un cambio corporal como respuesta a un estado emocional (positivo o negativo), de manera que influye a la hora de tomar decisiones.

El anticipar una consecuencia de una acción en función de las decisiones tomadas previamente, facilita la toma de decisiones y la dirección de la acción. El planteamiento de Damasio incluye cuatro asunciones básicas: a) la toma de decisiones y el razonamiento, que dependen de operaciones neurobiológicas; b) todas las operaciones mentales que dependen de procesos básicos como la atención y la memoria de trabajo; c) la toma de decisiones y el razonamiento que dependen del conocimiento acerca de situaciones, almacenado en la corteza cerebral y en núcleos subcorticales; d) el conocimiento puede ser innato (estados corporales y procesos biorreguladores, incluidas las emociones) o adquirido (conocimiento acerca de hechos y situaciones) (Tirapu-Ustárroz y cols., 2002).

Se pueden observar cuatro componentes principales en su hipótesis: la dirección de la acción, la flexibilidad cognitiva, el control atencional y el procesamiento de la información. Estos componentes influyen en la toma de decisiones y en el razonamiento, de manera que interactúan entre sí (Figura III-4).

Figura III-4 Diagrama de la hipótesis de Damasio



Modelo Jerárquico:

El modelo jerárquico lo propusieron Stuss & Benson (1984) para referirse a un sistema donde las funciones prefrontales se encuentran jerarquizadas de forma independiente pero interrelacionadas. En el vértice de la pirámide estaría la *autoconciencia*, la cual organiza y dirige la propia actividad mental para resolver problemas y tomar decisiones. En un segundo nivel estaría el *control ejecutivo* del resto de funciones mentales, que incluye anticipación, selección de objetivos, planificación y monitorización. El tercer nivel incluiría el impulso y la organización jerárquica. El *impulso* (drive), inicia y mantiene una actividad mental y la conducta motora. Este concepto está relacionado con el estado emocional y motivacional del sujeto. La *organización temporal* se refiere a la percepción del orden temporal de los sucesos.

Posteriormente Stuss (1994) vuelve a definir su modelo donde incluye subsistemas de control para cada uno de los tres niveles, con un sistema de entrada de información, un sistema “comparador” y un sistema de salida. Así el modelo quedaría con tres componentes. El primer componente corresponde al sistema sensorial-perceptual que incluye siempre conductas sobreaprendidas y automáticas, sin que medie la conciencia. El segundo componente se asocia con el control ejecutivo de los lóbulos frontales, que se ocuparía de supervisar y controlar los procesos y conductas, por tanto requiere de control consciente (se asocia a conductas novedosas). Y el tercer componente, se refiere a la autoconciencia, a la capacidad de ser consciente de los propios procesos cognitivos, pensamientos, emocionales y conductas.

Otros modelos:

Hipótesis de la autorregulación:

Barkley (1997) considera la autorregulación como un componente principal de las funciones ejecutivas. Lo define como “cualquier respuesta que altera la probabilidad de los individuos para dar una respuesta a un acontecimiento así como de demorar una respuesta”. Este componente estaría en la base de las funciones ejecutivas, e incluye: memoria de trabajo; autorregulación del afecto, motivación y el arousal; internalización del habla (lenguaje interno); reconstitución (análisis y síntesis de las situaciones y comportamientos). Además incorpora la inhibición comportamental que se considera un prerequisite para la autorregulación.

Modelo de la inhibición:

Diamond & Doar (1989) sugiere que el lóbulo frontal posee una función

inhibitoria, donde los pacientes con lesiones en los lóbulos frontales no son capaces de suprimir una acción.

Hipótesis de la solución de problemas:

Son muchos los autores que han atribuido la función de planificación al córtex prefrontal. Duncan (1986) sugirió esta idea dentro del marco de la Psicología Cognitiva de solución de problemas. Una de las críticas que se ha hecho a esta hipótesis es que no explica los fallos en el contexto de la memoria. Zelazo y cols. (1997) por su parte describe distintas fases del funcionamiento ejecutivo según la solución de problemas:

1) representación del problema; 2) planificación; 3) ejecución; 4) evaluación.

Hipótesis de sistema de control ejecutivo:

Anderson (2002) y otros autores establecen que la función ejecutiva comprende 4 dominios diferentes e independientes: flexibilidad cognitiva; dirección de la acción; control atencional y procesamiento de la información. Cada uno de estos dominios comprende a su vez diferentes funciones.

Estos modelos teóricos recogen una serie de aspectos que caracterizan las funciones ejecutivas, de manera que la diversidad de teorías, tomadas conjuntamente, permite hacernos una idea de las implicaciones del daño cerebral en la corteza prefrontal. En este sentido Tirapu-Ustárrroz y cols. (2002) describieron un sistema integrador de las aportaciones de los modelos descritos sobre las funciones ejecutivas.

Modelo Integrador

Tirapu-Ustárrroz y cols. (2002; 2008) postulan un modelo teórico para explicar las funciones ejecutivas basándose en diferentes modelos teóricos: la memoria de trabajo de Baddeley, las funciones jerarquizadas de Stuss y Benson, el modelo del marcador somático de Damasio y el modelo del Sistema Atencional Supervisor de Norman y Shallice.

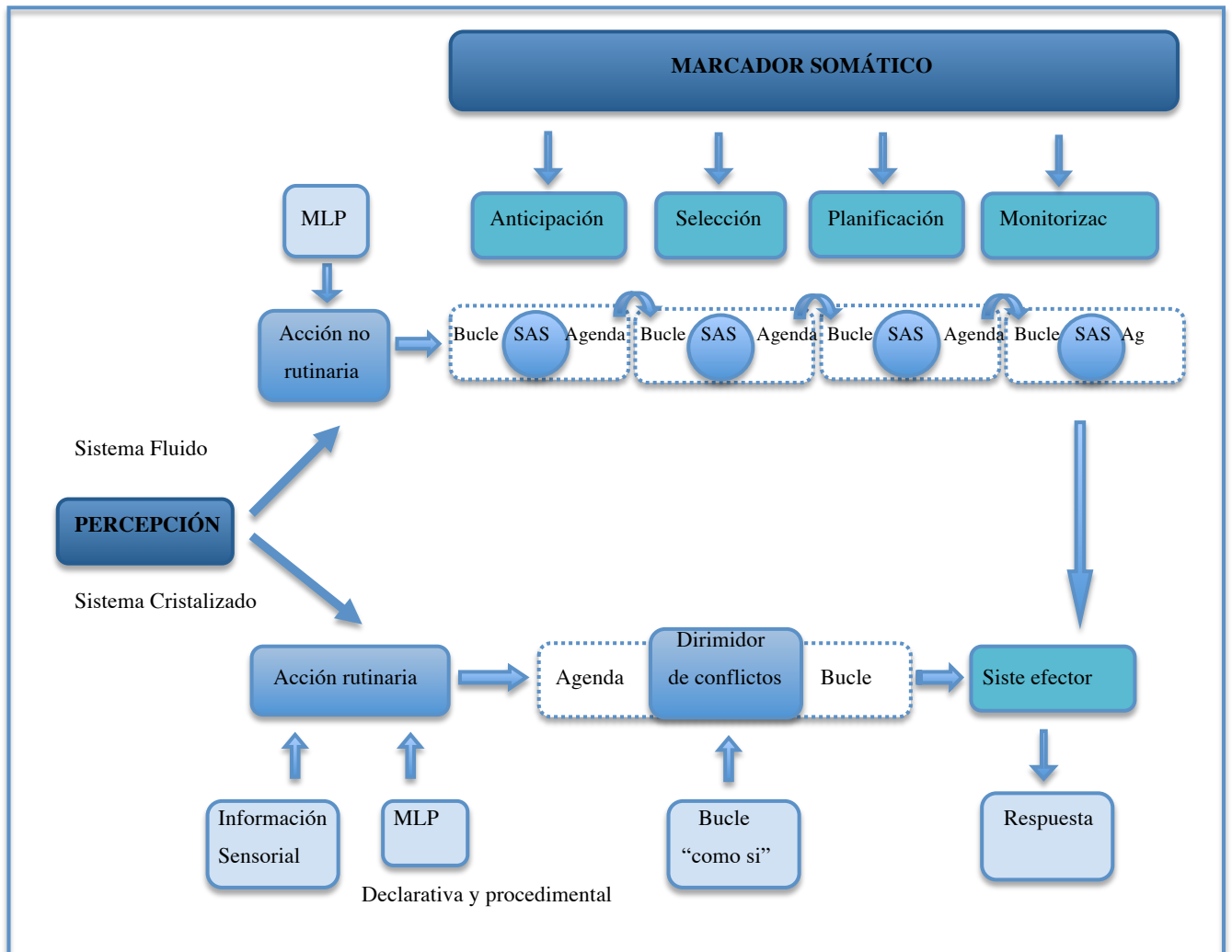
Está compuesto por dos componentes principales:

El *primer componente* representa el sistema sensorial y perceptual. Cuando llega un estímulo al sistema, éste se reconoce por la memoria a largo plazo y se da una respuesta automática, rápida y sobreaprendida. Normalmente son implícitos (sin mediar conciencia) y son la base de muchos comportamientos de la vida cotidiana, ya sean conductas simples o complejas. Este proceso se daría a nivel del Bulbo raquídeo.

El *segundo componente* se activa cuando la acción se reconoce como novedosa.

Se ponen en marcha procesos como la anticipación, la selección de objetos, la planificación y la monitorización. En cada uno de estos procesos actuaría la memoria de trabajo y el sistema atencional supervisor. En este sentido entienden las funciones ejecutivas como un sistema extendido donde el funcionamiento del sistema atencional supervisor y la memoria de trabajo crean posibilidades, y el marcador somático dirige la atención hacia una acción determinada (Tirapu-Ustárrroz y cols., 2002; ; Tirapu-Ustárrroz & Luna-Lario, 2008) (Figura III-5).

Figura III-5 Diagrama del Modelo Integrador de Tirapus y cols., 2002; Tirapu-Ustárrroz & Luna-Lario, 2008



Principales funciones del córtex prefrontal

Aunando los diferentes modelos teóricos de función ejecutiva, podemos concretar cuáles son las funciones que desempeña el córtex prefrontal. Todos los modelos están de acuerdo en atribuir a las funciones ejecutivas un papel integrador y regulador. Las diferentes funciones las podemos resumir en el cuadro siguiente (Tabla III-3):

Tabla III-3 Funciones Ejecutivas

Funciones Ejecutivas
Habilidad de planificación.
Abstracción y razonamiento.
Conceptualización y categorización.
Flexibilidad cognitiva.
Inhibición, control conductual
Creatividad.
Autorregulación.
Control motor.
Memoria de trabajo u operativa.
Memoria temporal.
Memoria asociativa.
Control atencional, atención selectiva, alternante y dividida.
Secuenciación temporal.
Solución de problemas.
Organización.
Uso estratégico.
Iniciativa.
Espontaneidad.
Socialización.
Seguimiento de normas.

Autores como Jódar-Vicent (2004), en su revisión de funciones cognitivas en los lóbulos frontales, hace la siguiente subdivisión de funciones fundamentales según la región prefrontal (Tabla III-4).

Tabla III-4 Funciones cognitivas y regiones prefrontales

Región prefrontal	Funciones cognitivas
Córtex dorsolateral	- Memoria de trabajo.
	- Planificación, programación de las acciones.
	- Conceptualización.
	- Regulación de las acciones, valoración de pistas externas.
Córtex Orbital	- Inhibir impulsos y conductas instintivas.
	- Inhibir interferencias procedentes de sistemas sensoriales.
	- Representaciones motoras.
Córtex frontomedial	- Motivación.
	- Actividad exploratoria.
	- Iniciación de acciones
	- Atención focalizada.

III.4. EVALUACIÓN DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS: PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS.

Desde los años 90, diferentes estudios han mostrado cómo pacientes con una lesión en un área concreta del córtex prefrontal mostraban dificultades en la realización de un test ejecutivo y no en otro. Lo que llevó a los investigadores a plantearse cómo podía existir una disociación en el rendimiento de los pacientes en diferentes test que supuestamente miden lo mismo. Una de las posibles respuestas es la diversidad de funciones específicas que engloba el término “función ejecutiva”, si bien este termino continúa siendo útil hoy en día. (Della Sala, Gray, Spinnler & Trivelli, 1998). La falta de unidad conceptual supone un problema a la hora de utilizar los test ejecutivos (validez de constructo). En muchas ocasiones los investigadores y clínicos utilizan un test para medir una habilidad que realmente no mide ese test, lo que lleva a disminuir las propiedades psicométricas y la validez ecológica. La validez ecológica en neuropsicología, se refiere a la relación predictiva y funcional entre el comportamiento y ejecución de los pacientes en las pruebas, y el comportamiento de los pacientes en una variedad de situaciones de la vida real. Al elegir una herramienta de evaluación en función ejecutiva se pretende conseguir el mismo objetivo aunque estas funciones estén más limitadas.

Dada la variedad de modelos teóricos explicativos y la inespecificidad del concepto de “funciones ejecutivas”, hay una falta de consenso entre los investigadores acerca de qué tareas deben usarse para evaluar las funciones ejecutivas. Robin y cols. (2005) analizaron qué instrumentos eran los más utilizados por los neuropsicólogos para evaluar las funciones ejecutivas. Los 10 más usados fueron los que aparecen en la Tabla III-5.

Tabla III-5 Instrumentos más utilizados para medir las funciones ejecutivas

Ranking	Instrumento de evaluación
1	Test de clasificación de cartas Wisconsin (WCST).
2	Rey-Osterreith Complex Figure (ROCF).
3	Halstead Category Test.
4	Trail Making Test (TMT).
5	Controlled oral word association test (COWAT).
6	Cubos de WAIS-R/WAIS-III/WASI.
7	WAIS-R/WAIS-III.
8	Test de Stroop.
9	Historietas de WAIS-R/WAIS-III.
10	Laberintos de Poteus.

Entre los instrumentos de evaluación de las funciones ejecutivas que se dispone hoy en día, podemos encontrar los siguientes, entre otros (Tabla III-6):

Tabla III-6 Test de evaluación de las funciones ejecutivas

Test	Edad	Habilidad evaluada
Test de clasificación de tarjetas Wisconsin (WCST) (Grant & Berg, 1948).	5-89 años.	Pensamiento clasificatorio, conceptualización, “Shifting”.
Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome (BADS). (Wilson y cols., 1996)	16-87 años.	Planificación, organización, inhibición, estimación temporal, cambios emocionales, motivacionales y comportamentales.
Test de Stroop. (Stroop, 1935).	5-90 años.	Fluidez, inhibición, velocidad, atención.
Fluencia verbal. (Tombaugh, Kozak & Rees, 1999).	2-95 años.	Flexibilidad, generación de respuestas, shifting, memoria de trabajo.
Fluencia de diseños. (Jones-Gotman & Milner, 1977).	5-72 años.	Generación de respuestas, flexibilidad.

Five Digit Test (FDT). (Sedó & Levenson, 1994)	6+ años.	Generación de respuestas, flexibilidad.
Cambridge Neuropsychological Test Automated Batteries (CANTAB). (Robbins y cols., 1994)	4-90 años.	Planificación, atención, memoria de trabajo, shifting.
Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS). (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001).	8-89 años.	Planificación, flexibilidad, fluidez, memoria de trabajo, conceptualización, inhibición, atención, shifting.
Torre de Londres. (Shallice, 1982).	20-77 años (variable).	Planificación, control motor.
Torre de Hanoi. (Simon, 1975).	20-77 años.	Planificación, control motor.
Gambling tests		Inhibición, planificación, uso estrategias.
Go- no go tests		Inhibición, flexibilidad
Subtest del WAIS-III: historietas, comprensión, semejanzas, cubos, matrices.	16-89 años.	Secuenciación, razonamiento, uso de estrategias.

La mayor dificultad a la hora de evaluar las funciones ejecutivas, de manera formal y objetiva, es valorar el comportamiento de los sujetos, el control emocional, juicio social, inhibición comportamental y aspectos motivacionales, así como la implicación de las funciones ejecutivas en la vida diaria del paciente. Cada vez hay más autores que abordan estas funciones mediante cuestionarios conductuales. Algunos de estos cuestionarios son (Tabla III-7):

Tabla III-7 Cuestionarios comportamentales

Test	Habilidad evaluada
Dysexecutive questionnaire (DEX) incluido en el BADS (Wilson y cols., 1996).	Cuestionario que incluye cambios cognitivos, emocionales y de personalidad, motivacionales y conductuales.
Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000).	cuestionario para padres y profesores de valoración de las funciones ejecutivas en niños y adolescentes. Incluye inhibición, shifting, control emocional, iniciativa, memoria de trabajo, self- monitoring, planificación y organización,
Executive Function Index (EFI) (Spinella 2005).	Valora la empatía, uso de estrategias, planificación, organización, control de impulsos y

	dirección de la motivación.
European Brain Injury Questionnaire (EBIQ). (Teasdale y cols., 1997).	Valora los deficits producidos por el daño cerebral, incluyendo comportamiento y manejo de las actividades de la vida diaria.
Frontal Behavioral Inventory (FBI) (Kertesz, Davidson & Fox, 1997).	Recoge varios síntomas de la demencia del lóbulo frontal.

Finalmente, en cuanto a las herramientas utilizadas para la evaluación de las FE en EM, en los últimos años se han desarrollado y utilizado dos baterías específicas para detectar deterioro cognitivo en esta enfermedad: the Rao's brief repeatable battery of neuropsychological test (BRB-N) y the minimal assessment of cognitive function in MS (MACFIMS). En España se ha validado recientemente una batería breve basada en la de Rao aunque con algunas modificaciones. Todas estas baterías evalúan las funciones cognitivas más típicamente afectadas en EM, sin embargo, son baterías de screening que no sirven para profundizar en el estudio de una función concreta e incluyen sólo componentes aislados de las FE como: fluencia verbal (Word-List Generation y Category fluency) y MT (mediante el PASAT). El MACFIMS contempla además de los test de FE mencionados, el "Sorting Test" de la DKEFS para evaluar formación y clasificación conceptos y resolución de problemas. Otros test de FE utilizados en EM son el WCST, los cubos de Grassi o la torre de Hanoi, encontrando una ejecución deteriorada en estas tareas que evalúan razonamiento abstracto o conductual, categorización, flexibilidad mental y planificación (Heaton, Nelson, Thompson, Burks & Franklin, 1985; Peyser, Edwards, Poser & Filskov, 1980; Rao y cols., 1991; Rao, 1995; Reitan, Reed, & Dyken, 1971). Estos test fueron utilizados por los primeros trabajos que quisieron abordar las FE en esta enfermedad.

III.5. FUNCIONES EJECUTIVAS EN EM.

El estudio de las FE en EM es relativamente reciente. Los primeros trabajos se situaban los años 80, sin embargo, no es hasta los 90 donde aparecen los primeros estudios con un interés más específico (Foong y cols., 1997; Heaton y cols., 1985; Peyser y cols., 1980). Ningún autor, hoy en día, pone en duda la existencia de déficit en estas funciones, aunque son pocos los autores que se han interesado por un estudio más riguroso, y aún se considera que el déficit en FE ocurre en menor frecuencia que el déficit

en otras funciones como la VP o la memoria (Brito, 2010).

La presencia de alteración de estas funciones en los distintos estudios es muy dispar, se encuentra entre el 20 y el 80%. Esta amplia variación puede explicarse por los distintos test empleados, por las diferencias clínicas en la población de pacientes estudiada, así como por los distintos tamaños muestrales utilizados (Cerezo, Martín, Aladro, Balseiro y Rueda, 2009; Nieto y cols., 2008; Nocentini y cols., 2006).

En 1997, Arnett y cols. fueron de los primeros autores en mostrar un interés más específico por los distintos componentes de las FE en EM, utilizando otros test que los típicamente incluidos en las baterías breves. Compararon 44 pacientes con EM y 48 controles en tareas de secuenciación temporal, de codificación semántica, y de planificación, utilizando temporal-ordering y semantic-encoding task y la Torre de Hanoi. En comparación con los controles, los pacientes con EM mostraban peor codificación semántica y planificación, sin embargo la secuenciación temporal se encontraba intacta. Este y otros trabajos, como el de Foong y cols. (1997), utilizaron muestras pequeñas, con heterogeneidad clínica (en cuanto a tiempo de evolución de la enfermedad y grado de discapacidad) y no tenían en cuenta las alteraciones conductuales y motivacionales.

Posteriormente, aparecieron trabajos con muestras mayores (en torno a cien), con homeogeneidad clínica y un uso de baterías más amplias y específicas para medir la disfunción ejecutiva (Arango-Lasprilla y cols., 2007; Arnett & Forn, 2007; Parmenter y cols., 2007; Drew, Tippet, Starkey & Isler, 2008; Santiago, Guàrdia, Casado, Carmona & Arbizu, 2007; Smith & Arnett, 2010). En este sentido, Parmenter y cols. (2007), en 111 pacientes con EM y 46 controles, investigaron la validez del WCST y del DKEFS; sus pacientes mostraron un peor rendimiento en ambas pruebas en comparación con los controles, sin embargo sólo el DKEFS obtuvo diferencias significativas con respecto al grupo control después de controlar la depresión. Santiago y cols. (2007) a 165 pacientes con EMRR y discapacidad leve-moderada y 35 controles les administró una batería de test para medir la FE: stroop test, PASAT, Flidez verbal “animales” y “P”, WCST, aritmética del WAIS-III; obtuvo diferencias significativas en fluidez categorial, PASAT, aritmética WAIS-III y nº de intentos para completar la 1ª categoría del WCST.

Algunos autores se han centrado en estudiar un subproceso ejecutivo en concreto; la toma de decisiones ha tomado importancia durante los últimos años. Los resultados entre distintos estudios son escasos e inconsistentes, con muestras variables y en muchos de ellos pequeñas. Las tareas más empleadas en estos estudios son el Iowa

Gambling Task (IGT) y el Cambridge Gambling Task (CGT) y los estudios encuentran generalmente diferencias entre los pacientes con EM y el grupo control (Farez, Crivelli, Leiguarda & Correale, 2014; García-Molina, Enseñat-Cantalops, Sánchez-Carrión & Roig-Rovira, 2009; Kleeberg y cols., 2004; Radomski y cols., 2015).

Tomando todos estos estudios en conjunto, se puede decir que: 1) no todos los procesos ejecutivos se afectan por igual. Aunque se observa una importante variabilidad en los componentes afectados de una serie a otra, probablemente por diferencias en los pacientes estudiados, es frecuente encontrar bajos rendimientos en tareas de memoria de trabajo, conceptualización, flexibilidad cognitiva y abstracción, incluso en pacientes con poco tiempo de evolución y discapacidad de leve a moderada (Santiago y cols., 2007). Menos consistente es la afectación en fluencia verbal e inhibición, sobre todo en pacientes con menor discapacidad y evolución (Arango-Lasprilla, De Luca & Chiaravalloti, 2007; Basso y cols., 2008; Drew y cols., 2008; Santiago y cols., 2007). 2) no parece existir un patrón específico de disfunción ejecutiva en esta enfermedad, si bien la abstracción y flexibilidad cognitiva suelen estar afectadas. 3) consistente correlación positiva con el grado de discapacidad física y formas progresivas (Drew y cols., 2008; Santiago y cols., 2007). 4) una tendencia más actual de estudiar subprocesos de FE concretos, como la toma de decisiones.

El estudio de las alteraciones del comportamiento en EM y la conciencia del déficit es más reciente, generalmente se evalúa mediante cuestionarios estructurados para familiares y pacientes. Los más utilizados son el Dysexecutive Questionnaire (DEX) del BADS y la Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe). La relación entre estos cuestionarios –autoconciencia del déficit disejecutivo, motivacional y conductual– y el rendimiento cognitivo se observa en general entre los trabajos. Algunos autores (Basso y cols., 2008; Chiaravalloti, 2008) observan una adecuada auto-estimación del deterioro cognitivo con el cuestionario FrSBe. Estos autores, al igual que Smith & Arnett (2010) encuentran también correlación entre ambas partes del funcionamiento prefrontal, cognitiva y conductual. Finalmente, un porcentaje (30-50%) importante de pacientes sobreestiman o infraestiman el deterioro cognitivo (Arnett, 2010; van der Hiele, Spliethoff-Kamminga, Ruimschotel, Middelkoop & Visser, 2012). Tendencia a sobreestimar el déficit disejecutivo se observan en pacientes con altos índices de depresión y ansiedad y la baja conciencia de déficit se relaciona más con pacientes que muestran mayor disfunción ejecutiva.

Goverover y cols. (2005), examinaron en una muestra de 26 pacientes con EM la

“autoconciencia” de los síntomas comportamentales mediante el FrSBe, abordando los tres dominios: apatía, desinhibición y control ejecutivo; y examinaron su relación con el funcionamiento cognitivo. Los resultados mostraron correlaciones positivas y significativas entre las capacidades cognitivas y la conciencia de sí mismo de la disfunción ejecutiva y la desinhibición. Por el contrario, las medidas de ansiedad y depresión se correlacionaron negativamente con la auto-conciencia de la disfunción ejecutiva. Los autores concluyeron que el nivel de auto-conocimiento de los síntomas neuroconductuales de la EM estaba relacionado con el nivel de deterioro cognitivo. De la misma manera, Basso y cols. (2008) analizaron la relación entre las quejas subjetivas del síndrome disejecutivo, el rendimiento neuropsicológico, y la adaptación funcional de las actividades de la vida diaria en 42 pacientes y 13 controles. Los análisis de regresión revelaron que las quejas subjetivas de deterioro, medidas mediante FrSBe, fueron un predictor significativo tanto de los déficits neuropsicológicos como de la pobre adaptación funcional de los pacientes en su vida cotidiana. Concluyeron en consecuencia, que las quejas subjetivas de disfunción ejecutiva en la EM puede servir como un potente indicador de deterioro cognitivo y funcional. Godefroy y cols (2010), encuentran que un 38% de los pacientes cumplen criterios de síndrome disejecutivo “conductual” de acuerdo con los requisitos mínimos de estudio y criterios diagnósticos consensuados por el grupo europeo de estudio de las FE, utilizando el inventario estructurado propuesto por este grupo.

Otros trabajos se han centrado en relacionar la disfunción ejecutiva con las lesiones en resonancia magnética. Así, Beatty y cols. (1989) ha sido asociado una mala ejecución en el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin con el grado y la especificidad de las lesiones en sustancia blanca frontal; respuestas perseverativas asociadas con lesiones frontales izquierdas. Por otro lado pocos estudios han analizado el rendimiento en función ejecutiva con el volumen de lesión en el lóbulo frontal. Foog y col. (1997) encuentran una correlación inversa entre el bajo rendimiento en tests de función ejecutiva con el volumen de lesión en el lóbulo frontal en pacientes de EM con discapacidad moderada-grave, con un valor predictivo de lesión frontal para las funciones de memoria de trabajo espacial y el Stroop Test. Locatelli y col. (2004) observaron una correlación débil entre la fracción de paréquima cerebral de los lóbulos frontales con el rendimiento en el PASAT. Roca y col. (2008) encuentran una correlación positiva entre el déficit de función ejecutiva y la extensión de la lesión en sustancia blanca del córtex prefrontal, más específicamente con las regiones

frontolaterales (RM de tensor de difusión), en 12 pacientes con EMRR de corta duración y con discapacidad leve (EDSS >2).

El abordaje de los déficits en las funciones ejecutivas en la esclerosis múltiple ha sido hasta ahora, en general, parcialmente estudiado. Sólo en estudios aislados se ha realizado un análisis de un amplio rango de FE (Drew y cols., 2008; Cerezo, Martín & Aladro, 2015), lo que dificulta obtener conclusiones firmes sobre la existencia o no de un perfil o fenotipo específico de disfunción ejecutiva más frecuente en la EM, y de si este guarda alguna relación con variables clínicas como el tipo de EM, el grado de discapacidad o el tiempo de evolución de la enfermedad.

CAPÍTULO 4:

OBJETIVO E HIPÓTESIS

IV OBJETIVO E HIPÓTESIS

Objetivo general:

Tradicionalmente las alteraciones cognitivas halladas en EM han sido la velocidad de procesamiento de la información, la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y las habilidades visuoespaciales. Sin embargo, las FE han sido significativamente menos estudiadas. En los últimos años el estudio de las FE en EM ha avanzado considerablemente, si bien aún quedan aspectos por esclarecer, como qué procesos ejecutivos específicos se ven afectados predominantemente. Por este motivo, el objetivo general de este trabajo es: en primer lugar analizar la frecuencia de alteración de las FE en comparación con la alteración de otros procesos cognitivos tradicionalmente asociados a la EM; en segundo lugar, analizar si las FE se ven afectadas de forma general, o por el contrario se alteran subprocesos ejecutivos específicos.

Objetivos específicos:

Los objetivos específicos de la presente investigación son:

1. Analizar qué test de los utilizados para evaluar las FE, presenta una mayor sensibilidad en nuestra muestra.
2. Analizar cómo el curso clínico de la enfermedad influye en el deterioro ejecutivo, comparando los déficits en los grupos EMRR y EMP.
3. Analizar cómo el tiempo de evolución de la enfermedad afecta en el deterioro ejecutivo.
4. Analizar cómo el nivel de discapacidad física y funcional de la enfermedad afecta en el deterioro ejecutivo.
5. Analizar cómo el déficit en FE afecta a la calidad de vida de los pacientes.

Hipótesis:

1. El grupo de pacientes de EM mostrará puntuaciones inferiores en todas las pruebas cognitivas en general y en las pruebas de FE, en particular, en comparación al grupo control.
2. El porcentaje de alteración de las FE será mayor o igual a la alteración en: VP, la atención, memoria o visuoconstrucción en el grupo experimental.
3. Los déficits ejecutivos en el grupo experimental no se alterarán de forma general. Se afectará específicamente los procesos de flexibilidad cognitiva e inhibición.
4. El test que mostrará una buena sensibilidad para detectar disfunción ejecutiva en EM será el CTMT.
5. El grupo de pacientes EMP mostrará una puntuación menor en los test ejecutivos que el grupo EMRR.
6. Los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad mostrará mayor afectación ejecutiva que los de menor tiempo de evolución.
7. A mayor nivel de discapacidad física y funcional, los pacientes obtendrán menor puntuación en los test ejecutivos.
8. La afectación ejecutiva se relacionará más con el bienestar subjetivos de los pacientes (calidad de vida) que los síntomas clínicos de la enfermedad.

CAPÍTULO 5:

MATERIAL Y MÉTODO

V MATERIAL Y MÉTODO

V.1. PARTICIPANTES.

La muestra de pacientes está constituida por dos grupos: el grupo experimental y el grupo control. El grupo experimental, a su vez, está compuesto por las formas EMRR y las formas progresivas (EMP).

Grupo experimental

Se reclutaron 109 pacientes con EM de la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario de Getafe. De estos se eliminaron 5 por presentar criterios de demencia, 3 por trastorno psiquiátrico y 1 por cambio de diagnóstico. El total de la muestra estudiada en el grupo experimental fue de 100 (N=100). De los cien pacientes, 74 formaban el grupo EMRR y 26 el grupo progresivo (EMP). Se halló un mayor predominio de mujeres (69%) que de hombres (31%) en una proporción de 2:1, como la encontrada en la literatura. La edad media fue de 40,57 años, con un rango de 22 – 66 años de edad.

El nivel educativo se determinó con el nº de cursos completos estudiados: iletrado; leer y escribir (< de 8 años de escolaridad); primarios o básicos (≥ 8 y < 12 años de escolaridad); secundarios o medios (≥ 12 y < 15 años de escolaridad) y superiores (≥ 15 años de escolaridad: carrera universitaria completa o FP2 completo). El nivel educativo predominante fue de estudios superiores (40%), el 27% presentaban estudios medios y el 33% primarios.

Se recogieron las puntuaciones de la escala Expanded Disability Status Scale (EDSS; Kurtzke, 1983) de sistemas funcionales, con el fin de hallar el nivel de incapacidad física. Esta puntuación no se basa en la anamnesis del paciente sino en el examen neurológico de los sistemas funcionales (incluye piramidal, cerebelo, tronco del encéfalo, sensibilidad, vejiga e intestino, visión y funciones mentales). El grado de incapacidad física (EDSS) medio fue de 2,7 (mediana 2,5). El tiempo de evolución, desde el inicio de la enfermedad (primer brote) se contabilizó en meses, con una media de 119 meses (mediana 111).

Las características epidemiológicas y clínicas de la muestra se pueden resumir en la Tabla V-1.

Los criterios de inclusión/exclusión del grupo experimental fueron los siguientes:

Criterios de inclusión :

Pacientes diagnosticados de EM, según los criterios de McDonald 2005, que firmen el consentimiento informado de participación en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Déficit en agudeza visual o campimetría visual y en los movimientos oculares que interfiera en la ejecución de los test cognitivos (agudeza visual <20/70, bilateral con corrección, defectos campimétricos centrales absolutos, diplopia).
- Trastorno psiquiátrico y/o enfermedad del SNC que pueda interferir en el rendimiento de los test.
- Pacientes con abuso de sustancias psicotropas.
- Pacientes que padezcan patología orgánica que a juicio del investigador interfiera en el rendimiento de las pruebas cognitivas (cardiovascular, metabólica, pulmonar, hepática, renal, neoplásica, etc.).

Todos los pacientes estaban libres de brotes en los tres meses previos y de tratamiento con corticoides en los 30 días previos a la evaluación neuropsicológica.

Grupo control

El grupo control estaba compuesto por 30 sujetos sin enfermedad neurológica o psiquiátrica, con una edad media de 40, 73 años, con un rango de 27- 62 años de edad. El 66,7% de la muestra eran mujeres y el 33,3% hombres. En cuanto al nivel educativo, el 46,7% presentaban estudios superiores, 30% medios y el 23,3% primarios.

Se han excluido aquellos sujetos que presentan:

- Trastorno psiquiátrico y/o enfermedad del SNC que pueda influir en el rendimiento de los test cognitivos.
- Abuso de sustancias psicotropas.

- Padezcan patología orgánica que a juicio del investigador interfiera en el rendimiento de las pruebas cognitivas (cardiovascular, metabólica, pulmonar, hepática, renal, neoplásica, etc.).
- Serán excluidos aquellos sujetos control que hayan aceptado participar si el rendimiento en los test se desvía de los valores normativos 2 ó más desviaciones estándar.

Tabla V-1 Características de la muestra y de la enfermedad

	<i>GRUPO EXPERIMENTAL N=100</i>	<i>GRUPO CONTROL N=30</i>	<i>P (Sig < 0,05)</i>
% Mujeres	69%	66,7%	0,825
% Hombres	31%	33,3%	
Edad*	40,57(10,55)	40,73(11,02)	0,943
EDSS*	2,7(1,93)	-	-
Curso Clínico		-	-
RR	74%		
P	26%		
Tiempo de evolución en meses*	119 (78,29)	-	-
Nivel educativo			
Primarios.	33%	23,3%	0,600
Medios.	27%	30%	
Superiores	40%	46,7%	
Depresión (BDI)*	13,24 (9,58)	2,93 (2,1)	0,000
Ansiedad (STAI)*			
Estado	54,24 (31,19)	28,60 (19,61)	0,000
Rasgo	57,04 (33,19)	28,10 (20,76)	0,000

* El resultado aparece en media (DS); "RR" recurrente remitente; "P" formas progresivas; se han resaltado en negrilla las p significativas.

Como se observa en la Tabla V-1, no hay diferencias significativas en edad, nivel educativo y género entre el grupo experimental y el grupo control.

V.2. INSTRUMENTOS.

Pruebas Neuropsicológicas:

A todos los sujetos se les realizó una entrevista seguida de una evaluación neuropsicológica. La evaluación neuropsicológica consistió en la administración de una serie de test específicos para evaluar la frecuencia de alteración de las FE y otras funciones cognitivas (VP, memoria, habilidades visuoespaciales y visuoespaciales) en nuestra muestra. El lenguaje no fue estudiado debido a la escasa incidencia de alteración lingüística en esta población. Las pruebas se eligieron en base a su relevancia

y utilización en la literatura como tests que miden las funciones anteriormente señaladas.

En la Tabla V-2 se describen las funciones cognitivas evaluadas y pruebas neuropsicológicas utilizadas para su análisis.

Tabla V-2 Funciones cognitivas y pruebas neuropsicológicas

<i>FUNCIONES COGNITIVAS</i>	<i>PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS</i>
<p>Funciones ejecutivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Razonamiento. • Secuenciación temporal. • Juicio social. • Memoria de trabajo. • Planificación. • Comportamiento. • Estimación temporal. • Flexibilidad espontánea. • Inhibición. • Flexibilidad reactiva. • Atención selectiva. 	<p>Semejanzas (WAIS-III). Historietas (WAIS III). Comprensión (WAIS-III). Letras y números (WAIS-III) e Índice de MT (WMS-III). Test del zoo (BADs). Cuestionario Dex (BADs). Test de juicio temporal (BADs). Fluidez verbal (fonológica y semántica). Test de Stroop. Test de clasificación de tarjetas Wisconsin (WCST). CTMT (Comprehensive trail making test).</p>
Velocidad de procesamiento.	Clave de números WAIS III
Habilidades visoconstructivas.	Cubos de WAIS III Figura de Rey-copia.
<p>Memoria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aprendizaje verbal. • Memoria visual compleja. 	<p>TAVEC (test de aprendizaje verbal). Figura compleja de Rey (reproducción inmediata y demorada).</p>

Descripción de las pruebas neuropsicológicas:

Semejanzas WAIS-III

Edad de aplicación de 16 a 90 años. Es un subtest de la escala de inteligencia Wechsler para adultos que mide la capacidad de conceptualización, generalización, pensamiento categorial y capacidad de juicio. Se le pide al sujeto que diga en qué se parecen o relacionan dos palabras (Kaufman & Lichtenberger, 1999; Wechsler, 2002).

Historietas WAIS-III

Edad de aplicación de 16 a 90 años. Es un subtest de la escala de inteligencia

Wechsler para adultos que mide secuenciación temporal, integración de la información visual, anticipación de consecuencias, capacidad de organización y establecimiento del orden temporal de las cosas, razonamiento hipotético-deductivo. Se le pide al sujeto que ordene unas tarjetas de forma temporal y lógica, según la historia que cuentan (Kaufman & Lichtenberger, 1999; Wechsler, 2002).

Comprensión WAIS-III

Edad de aplicación de 16 a 90 años. Es un subtest de la escala de inteligencia Wechsler para adultos que mide el dominio de hábitos sociales, capacidad de juicio social, conocimiento y utilización de normas convencionales de comportamiento. Se le pide al sujeto que diga qué debería hacer en determinadas situaciones de la vida cotidiana (Kaufman & Lichtenberger, 1999; Wechsler, 2002).

Clave de números WAIS-III

Edad de aplicación de 16 a 90 años. Es un subtest de la escala de inteligencia Wechsler para adultos que mide la atención y concentración, velocidad de procesamiento, MCP visual, coordinación y rapidez visuomotora, perseveración, impulsividad y aprendizaje implícito. Se presenta al sujeto una serie de nueve números asociados cada uno de ellos a un símbolo. Debajo hay una serie de números desordenados. El sujeto lo que tiene que hacer es dibujar el símbolo que corresponde a cada número, fijándose de la muestra, lo más rápido posible. Se le dan 2 minutos para realizar la tarea (Joy, Kaplan y Fein, 2004; Kaufman & Lichtenberger, 1999; Wechsler, 2002).

Cubos WAIS-III

Edad de aplicación de 16 a 90 años. Es un subtest de la escala de inteligencia Wechsler para adultos que mide capacidad visuoconstructiva, capacidad conceptual de análisis y síntesis (relación parte-todo), de representación mental y abstracción, manejo del espacio y de la tridimensionalidad, así como praxis constructiva. Se le dan al sujeto 9 cubos iguales con dos caras rojas, dos blancas y dos caras mitad rojo y mitad blanco. Se le dan láminas con diferentes dibujos que debe realizar con los cubos, de dificultad creciente (Kaufman & Lichtenberger, 1999; Wechsler, 2002).

Letras y números WAIS-III

Edad de aplicación de 16 a 90 años. Es un subtest de la escala de inteligencia Wechsler para adultos que mide memoria de trabajo, memoria de estímulos simbólicos, secuenciación y atención alternante auditiva. Se le dicen en voz alta al sujeto secuencias de números y letras que deberá ordenar (mentalmente), primero los números de menor a mayor y después las letras en orden alfabético. La dificultad de las secuencias es en orden creciente (Kaufman & Lichtenberger, 1999; Wechsler, 2002).

Localización espacial WMS-III

Edad de aplicación 16-89 años. Subtest de la Bateria “Wechsler Memory Scale III. Diseñado para medir span de memoria visuoespacial. Se basa en los cubos de Corsi y consta de un tablero en el que hay colocados una serie de cubos azules en diferentes posiciones y con números del 1 al 10 en una cara. Se le pide al sujeto que repita la secuencia de movimientos que hace el experimentador, primero en el mismo orden y después en orden inverso (Kessels, Van den Berg, Ruis & Brands, 2008).

Test del zoo BADS

Edad de aplicación de 16-87 años. Subtest de la Bateria “Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome” que mide principalmente capacidad para formular y desarrollar un plan y seguimiento de normas e instrucciones. Se le pide al sujeto que muestre cómo visitaría una serie de lugares en un mapa del zoo. Se le imponen ciertas reglas para planear la ruta. El mapa y las reglas han sido diseñadas de forma que sólo hay 4 variaciones sin infringir las reglas del test. Consta de dos ensayos con un mismo propósito pero instrucciones distintas. En ambos ensayos se requiere que el sujeto visite 6 de los 12 lugares posibles. En el primer ensayo se examinan las capacidades de planificación. En el segundo ensayo, o “ensayo de baja demanda”, se le pide simplemente que siga las instrucciones (Wilson y cols., 1996).

Test de juicio temporal BADS

Edad de aplicación de 16-87 años. Subtest de la Bateria “Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome” que mide juicio y pensamiento abstracto basado en conocimientos. Comprende 4 preguntas sobre el tiempo que se tarda en realizar determinadas actividades. Van de unos pocos segundos (¿cuánto tardas en inflar un globo de fiesta?) a algunos años (¿cuánto tiempo viven los perros?). Deben saber que

no se espera que sepan la respuesta exacta a las cuestiones, sólo se les pregunta que lo estimen (adivinen). Dos de las preguntas normalmente se cuentan en minutos, una en años y una en segundos (Wilson y cols., 1996).

Fluidez Verbal (fonológica y semántica)

Edad de aplicación 7-95 años, dependiendo de la versión.

El objetivo de esta tarea es valorar la capacidad de acceder y evocar elementos del almacén léxico y semántico. Evalúa memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y memoria semántica. Se le pide al paciente que diga palabras que empiecen por las letras “F” “A” “S” y por las categorías semánticas “animales” “frutas y verduras” y “cosas que se pueden comprar en un supermercado” durante 1 minuto. Se le da un punto por cada palabra que diga correcta (Gladsjo y cols., 1999).

Comprehensive Trail Making Test

Edad de aplicación de 11 a 74 años. CTMT es una prueba basada en el Trail Making Test (TMT), test útil en la evaluación del deterioro cognitivo secundario a enfermedades del sistema nervioso central, en particular de los procesos atencionales y función ejecutiva (problemas psicomotores del habla, búsqueda visual, secuenciación, atención, alternancia y flexibilidad). Consta de 5 partes aplicadas en un orden específico. Se le pide al sujeto que una lo más rápido que pueda y con un trazo continuo sin levantar el lápiz una serie de números (rodeados por un círculo) de menor a mayor. Obtiene una puntuación T (T-score) del tiempo en segundos de cada secuencia y una puntuación percentil, ajustadas al grupo de edad de referencia. Calcula el índice de la gravedad del déficit. Permite prorratear los resultados a partir de la aplicación de 3 partes. Dos o más errores en alguna de las 5 partes es indicativo de alteración (Reynolds, 2002).

Test de Stroop

Edad de aplicación de 5-90 años. Es un test que evalúa la capacidad de control cognitivo, atención selectiva, flexibilidad cognitiva, inhibición de una respuesta automática y resistencia a la interferencia. Consta de 3 partes: en la primera el sujeto debe leer una lista larga de palabras donde está escrito el nombre de colores en tinta negra (rojo, verde y azul), todo lo rápido que pueda en un tiempo determinado; en la segunda, la lista es de “X” pintadas con diferentes tintas (rojo, verde y azul) y debe

decir en voz alta el color de la tinta; en la tercera hoja, aparecen palabras de nombres de colores (rojo, verde y azul) pero no coincide con la tinta con la que está escrito. El sujeto debe decir el color de la tinta, sin leer lo que pone. Se da un tiempo de 45" a cada lámina. Se puntúa por separado cada parte (P, C, PC) y se saca un índice de interferencia (capacidad con la que inhibe una respuesta automática) (Golden, 1978; Stroop, 1935).

Test de clasificación de tarjetas Wisconsin

Eda de aplicación de 5-89 años. El WCST es un test cuyo propósito es evaluar la habilidad de formar conceptos abstractos, de cambiar y mantener el "set", así como de utilizar el feedback. Incluye dos paquetes de 64 cartas con 4 tipos diferentes de figuras (triángulos, estrellas, cruces y círculos) que se combinan en 4 colores diferentes (rojo, verde, amarillo y azul) y 4 tipos de cantidades (uno, dos, tres y cuatro). El sujeto debe colocar las tarjetas de los paquetes según cómo crea que se relacionen, y por tanto deberá adivinar cuál es la regla de clasificación, a partir de la respuesta (feedback) del examinador de si están bien o mal colocadas. El examinador cambiará la regla 6 veces, tras 10 ensayos consecutivos correctos (color, forma, número, color, forma, número) (De la Cruz, 1997; Grant & Berg, 1948).

Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC)

Edad de aplicación 16-74 años. Test de aprendizaje verbal de listas de palabras. Es una adaptación española del California Verbal Learning Test (CVLT). se utilizan 2 listas para Aprendizaje, Inferencia y Reconocimiento. La interpretación de la prueba permite describir el modo de funcionamiento de su sistema de memoria y determinar la forma y motivo de su desviación, en comparación con una muestra control de similar en edad, sexo y nivel educativo (Benedet & Alejandre, 1998).

Figura compleja de Rey

Edad de aplicación 4-15 años y adultos. Test visuoconstructivo y de memoria inmediata visual de elementos complejos. Se le pide al paciente que copie primero y reproduzca de memoria después un dibujo geométrico complejo. Se valora el tiempo de ejecución, el tipo de copia (la estrategia que utiliza), la exactitud de la copia (el grado de ajuste al modelo) y el recuerdo inmediato (sin modelo). Se pueden obtener puntuaciones centiles (Rey, 1997).

Cuestionario DEX BADS

Edad de aplicación de 16-87 años. Perteneciente a la Batería “Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome”. Se trata de un cuestionario de 20 preguntas acerca de varios aspectos donde el paciente y/o familiar hayan podido observar cambios. Estas son: cambios emocionales y de personalidad, cambios motivacionales, cambios comportamentales y cambios cognitivos fundamentalmente. Cada pregunta se puntúa en una escala tipo Likert de cinco puntos (0-4), desde “nunca” hasta “muy a menudo”. El cuestionario compara las respuestas en dos versiones, una para ser cumplimentada por el propio paciente, y otra por un familiar o informador fiable que tenga contacto diario con el paciente (Wilson y cols., 1996). El análisis factorial original reveló la existencia de 5 factores ortogonales: inhibición, intención, memoria ejecutiva, emoción y cambios de personalidad denominados afecto positivo y negativo (Burgess, Alderman, Evans, Emslie & Wilson, 1998).

Escala de Fatiga:

Con el fin de valorar el grado de fatiga del paciente se pasó la escala de gravedad de fatiga. Se trata de un cuestionario de 9 ítems que evalúa la fatiga característica de la EM. Se responde asignando una puntuación de 1 (totalmente en desacuerdo) a 7 (totalmente de acuerdo). La puntuación más alta (63) se corresponde con un grado máximo de fatiga, mientras que las puntuaciones más bajas corresponden a grados leves o ausentes. Siguiendo a estos autores, consideramos un nivel de fatiga significativo a partir de una puntuación media de fatiga (PMF) de 3 (EGF de Krupp, LaRocca, Muir-Nash & Steinberg, 1989; versión española de Tola, Higüeros, Fernández-Buey & Fernández-Herranz, 1998).

Pruebas psicopatológicas:

Se valoró el grado de depresión y de ansiedad, mediante el Inventario de Depresión de Beck (BDI, adaptación castellana de Conde & Useros, 1975) y el Cuestionario de ansiedad Estado/Rasgo (STAI, Spielberger, Gorsuch & Lushene 1970). Las variables psicopatológicas se incluyeron como medidas del estado de ánimo y la ansiedad, debido a la alta prevalencia de las mismas en EM y por la asociación de la depresión con la incapacidad funcional y cognitiva. El objetivo de incluir estas variables en el estudio es el de controlar el efecto de éstas en el rendimiento cognitivo (Gilchrist

& Creed, 1994).

Escala de calidad de vida:

El European Brain Injury Questionnaire (EBIQ) es un autocuestionario de calidad de vida para daño cerebral que tiene en cuenta aspectos físicos, cognitivos y psicosociales y valora la adaptación funcional del paciente.

Consta de dos partes, una de autovaloración que realiza el propio paciente y otra que realiza un familiar o cuidador (informador fiable). Este cuestionario permite hallar puntuaciones en 8 áreas diferentes y una puntuación global. Las áreas que incluye son: somática, cognitiva, motivación, impulsividad, depresión, aislamiento, física y comunicación (Teasdale y cols., 1997).

V.3. PROCEDIMIENTO.

Organización de las sesiones de evaluación:

La evaluación neuropsicológica de cada paciente está organizada en 3 sesiones con una duración de aproximadamente una hora cada una. En la primera de ellas se lleva a cabo una entrevista neuropsicológica. Posteriormente se procede a la evaluación de las distintas funciones cognitivas.

La organización de las sesiones se detalla en la Tabla V-3.

Tabla V-3 Organización de las sesiones

SESIÓN	DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES
1ª Sesión	Entrevista Neuropsicológica. Cuestionarios de depresión y ansiedad: Inventario de Depresión de Beck (BDI). Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI). Escala de Gravedad de Fatiga (EGF). Cuestionario DEX (BADS). Escala de calidad de vida y daño cerebral EBIQ. Test de clasificación de tarjetas Wisconsin (WCST).
2ª sesión	Clave de números WAIS-III. Semejanzas WAIS-III. Cubos WAIS-III. Historietas WAIS-III. Comprensión WAIS-III. Letras y números WAIS-III. Localización espacial (WMS-III).
	Figura de Rey-copia. Figura de Rey-reproducción inmediata. TAVEC (aprendizaje lista A, primera parte).

SESIÓN	DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES
3ª sesión	Test de juicio temporal (BADS). Test del zoo (BADS). CTMT. Stroop. Fluidez verbal (fonológica y semántica). Figura de Rey-reproducción demorada (20 min.). TAVEC (recuerdo a largo plazo y reconocimiento).

V.4. ANÁLISIS DE DATOS.

Recogida de datos

La recogida de datos se ha realizado mediante el programa de análisis estadístico SPSS 15.0. La base de datos en SPSS incluye: datos sociodemográficos, clínicos, psicopatológicos, de calidad de vida y puntuaciones en los test cognitivos.

Variables

La variable resultado principal es la función cognitiva (FE, y resto de funciones cognitivas, como variable dependiente -VD-), determinada mediante la puntuación obtenida en cada uno de los test aplicados (ver Tablas V-4 y V5).

Las variables predictoras (variables independientes -VI-) son las correspondientes a las características clínicas (curso clínico, tiempo de evolución de la enfermedad en meses y grado de discapacidad física -EDSS-) y de calidad de vida (EBIQ) de los pacientes.

La fatiga (EGF), depresión (BDI) y ansiedad (STAI), son variables que se eligieron como covariables para controlar sus efectos sobre la variable dependiente (funciones ejecutivas).

Tabla V-4 Variables de funciones ejecutivas; test, medida y descripción

TEST	MEDIDA	DESCRIPCIÓN
Tes de inteligencia Wechsler para adultos WAIS-III	Semejanzas	Razonamiento verbal y abstracción.
WAIS-III	Historietas	Secuenciación temporal.
WAIS-III	Comprensión	Razonamiento y juicio social.
WAIS-III	Letras y Números	Memoria de trabajo.
Test de Memoria Wechsler WMS-III	Índice de Memoria de trabajo	Memoria de trabajo (auditivo verbal y visuoespacial).
Comprehensive Trail Making Test	CTMT 1	Primera tarea del CTMT (atención selectiva).
Comprehensive Trail Making Test	CTMT 2	Segunda tarea del CTMT (atención selectiva).
Comprehensive Trail Making Test	CTMT 3	Tercera tarea del CTMT (inhibición).
Comprehensive Trail Making Test	CTMT 4	Cuarta tarea del CTMT (flexibilidad).
Comprehensive Trail Making Test	CTMT 5	Quinta tarea del CTMT (flexibilidad).
Comprehensive Trail Making Test	CTMT índice	Puntuación obtenida de los cinco ensayos (medida

TEST	MEDIDA	DESCRIPCIÓN
		de función ejecutiva).
Test de STROOP	STROOP P	Leer palabras (nombre de colores).
Test de STROOP	STROOP C	Leer colores.
Test de STROOP	STROOP PC	Leer palabras (nombre de colores) en otro color.
Test de STROOP	STROOP Interferencia	Cálculo de interferencia mediante fórmula.
Fluidez verbal fonológica	Fluidez Verbal FAS Pc	Número de palabras que empiezan por la letra “F”, “A”, “S” en 1 minuto.
Fluidez verbal semántica	Fluidez Verbal Sem 3 catg Pc	Número de palabras que pertenezcan a la categoría “animales”, “frutas y verduras”, “cosas de un supermercado” en 1 minuto.
Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)	BADS Test de Juicio Temp	4 preguntas sobre el tiempo que se tarda en realizar determinadas actividades.
BADS	BADS Test del Zoo	Puntuación perfil obtenida de la versión 1 y 2 sobre planificar una ruta por un zoo con restricciones (versión 1) y seguimiento de instrucciones (versión 2).
Figura Compleja de Rey	Figura Rey tipo copia	Tipo de copia de la figura de Rey: estrategia utilizada para copiar la figura.
Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	WCST % errores Pc	Puntuación percentil del Porcentaje de errores en la tarea de clasificación de cartas.
WCST	WCST % resp. Perseve Pc	Puntuación percentil del Porcentaje de respuestas perseverativas en la tarea de clasificación de cartas.
WCST	WCST N° categ. Compltas Pc	Puntuación percentil del número de categorías completas (de 0-6) en la tarea de clasificación de cartas.
WCST	WCST fallos mantener actitud	Puntuación percentil de fallos para mantener la actitud (no consigue completar con éxito una categoría -clasificar durante 10 veces consecutivas por número, color o figura-) en la tarea de clasificación de cartas.
WCST	WCST aprender a aprender PC	Puntuación percentil de aprender a aprender (fórmula hallada sobre la capacidad de aprender a abstraer la regla) en la tarea de clasificación de cartas.

Tabla V-5 Variables cognitivas; test, medida y descripción

TEST	MEDIDA	DESCRIPCIÓN
WAIS-III	Clave de números	Asignar a cada número su símbolo correspondiente (mediante copia del modelo) durante 120 segundos. Medida de Velocidad de procesamiento.
Figura Compleja de Rey	Figura Rey recuerdo inmd.	Dibujo de la figura, después de copiarla, sin el modelo (recuerdo inmediato).
Tes de Aprendizaje Verbal de Listas de palabras España Complutense (TAVEC)	TAVEC A1	Recuerdo libre del primer ensayo de la lista A.
TAVEC	TAVEC A5	Recuerdo libre del quinto ensayo de la lista A.
TAVEC	TAVEC AT	Recuerdo libre Total de los 5 ensayos de la lista A.
TAVEC	TAVEC RL-B	Recuerdo libre de la lista B.
TAVEC	TAVEC RL-CP	Recuerdo libre de a corto plazo (lista A).
TAVEC	TAVEC RCL-CP	Recuerdo con claves a corto plazo (lista A).
TAVEC	TAVEC RL-LP	Recuerdo libre de a largo plazo (lista A).
TAVEC	TAVEC RCL-LP	Recuerdo con claves a largo plazo (lista A).
TAVEC	TAVEC ESEM RI-A	Estrategia semántica de los cinco ensayos de la lista A.
TAVEC	TAVEC ESER RI-A	Estrategia serial de los cinco ensayos de la lista A.

TEST	MEDIDA	DESCRIPCIÓN
TAVEC	TAVEC P	Número de respuestas perseverativas (repeticiones).
TAVEC	TAVEC I-RL	Número de intrusiones (palabras que no estaban en la lista) en el recuerdo libre.
TAVEC	TAVEC I-RCL	Número de intrusiones en el recuerdo con claves.
TAVEC	TAVEC RECON-AC	Aciertos de la lista de reconocimiento (lista A).
TAVEC	TAVEC FP	Falsos positivos (palabras que no estaban en la lista A en el reconocimiento).
TAVEC	TAVEC DISCRIMINAB	Índice de discriminabilidad (hasta qué punto el paciente es capaz de discriminar las palabras de la lista A de cualquier otra palabra).
TAVEC	TAVEC SESGO	Sesgo de respuesta de la lista de reconocimiento (hasta qué punto las respuestas del paciente han estado determinadas por una tendencia a decir “SI” o “NO”).
TAVEC	TAVEC RI-B/RI-A	Susceptibilidad a la interferencia proactiva (la información que acaba de ser aprendida, dificulta la entrada de nueva información en la Memoria a Largo Plazo -MLP-).
TAVEC	TAVEC RL-CP/RL-A5	Susceptibilidad a la interferencia retroactiva (la información nueva que entra en el sistema dificulta la consolidación y recuperación de la información que previamente había entrado).
TAVEC	TAVEC RL-LP/RL-CP	Efectos del paso del tiempo sobre la información aprendida.
TAVEC	TAVEC REC-AC/RL-LP	Compara la capacidad de recuperar la información almacenada en la MLP frente a la capacidad de reconocer esa información.
WAIS-III	Cubos	Construcción de figuras con cubos (habilidad visuoespacial y visuoconstructiva)
Figura Compleja de Rey	Figura Rey exactitud copia	Medida de la exactitud de la copia de un dibujo (figura geométrica compleja).

Estadísticos

Para la descripción de los datos se han utilizado medias, medianas, y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias para las cualitativas. Se analizaron estadísticos descriptivos y de frecuencias.

Para realizar los contrastes estadísticos en las comparaciones entre grupos (control y experimental) se ha utilizado t de student y ANOVA para muestras independientes, en el caso de variables de escala, y chi-cuadrado en el de las categóricas.

Para reducir y simplificar las múltiples y complejas relaciones que puedan existir entre las variables cognitivas, se ha realizado un análisis factorial de aquellas variables cognitivas donde la media de las puntuaciones de los pacientes con EM se encuentra significativamente disminuida.

Para valorar la sensibilidad y especificidad de los test cognitivos se ha utilizado Curva COR.

Para establecer la relación entre las puntuaciones de los subtest cognitivos y

variables clínicas se han utilizado correlaciones parciales y “eta”, según los datos tengan o no una distribución normal, controlando los efectos de otras variables (fatiga, depresión, ansiedad y años de escolaridad). Con el fin de identificar grupos de casos similares con respecto a la variable curso clínico y los test cognitivos, se utilizó el análisis de conglomerados en dos fases.

Se utilizaron correlaciones de Spearman para ver si había relación entre las diferentes variables clínicas.

La valoración de la influencia de las diferentes variables predictoras o independientes (tiempo de evolución y EDSS) en los resultados de las variables dependientes (cognitivas) indicadas se ha llevado a cabo mediante regresión lineal múltiple, y mediante ANOVA para la variable curso clínico.

CAPÍTULO 6:

RESULTADOS

VI RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados obtenidos en este estudio. En primer lugar, se tratarán los resultados obtenidos en las variables cognitivas, comenzando con las FE, objetivo principal de este trabajo; después se tratará la frecuencia de alteración de los distintos procesos cognitivos; en tercer lugar se explicará el análisis factorial de los test de FFE; a continuación se expresarán los resultados de la sensibilidad y especificidad de los test cognitivos; y finalmente la relación de las variables cognitivas con las variables clínicas, psicopatológicas, de fatiga y calidad de vida.

VI.1. VARIABLES COGNITIVAS

VI.1.1. *Funciones ejecutivas y Atención*

El análisis descriptivo de las variables de FE muestra la media y desviación típica del rendimiento del grupo de pacientes en los distintos test (ver Tabla VI-1). Llama la atención la disminución significativa en el test CTMT, Test de stroop (C y PC) y Test de clasificación de cartas Wisconsin (nº categorías completas, fallos para mantener la actitud y aprender a aprender).

En comparación con el grupo control, utilizando la prueba T para muestras independientes, se hallaron diferencias significativas (significación bilateral al 95%, < 0,05 una vez analizada la prueba de Levene para igualdad de varianzas) en todos los subtest utilizados para medir funciones ejecutivas a excepción de algunas puntuaciones del test de clasificación de cartas Wisconsin (WCST): % de errores, % de respuestas perseverativas y fallos para mantener la actitud (ver Tabla VI-2).

Tabla VI-1 Descriptivos (media y desviación típica). Funciones ejecutivas.

<i>SUBTEST</i>	<i>MEDIA</i>	<i>DESV. TÍP.</i>	<i>SUBTEST</i>	<i>MEDIA</i>	<i>DESV. TÍP.</i>
Semejanzas WAIS-III	10,60	2,180	Stroop PC	41,44*	10,187
Historietas WAIS-III	10,00	3,452	Stroop Interferencia	49,49	6,858
Comprensión WAIS-III	10,86	2,385	Fluidez Verbal FAS Pc	30,57	11,708
Letras y números WAIS-III	10,64	2,671	Fluidez Verbal Sem. 3 catg Pc	57,68	16,748
Memoria de trabajo WMS-III	99,37	14,321	BADS Test de Juicio Temp	1,59	0,915
CTMT 1	34,48*	9,262	BADS Test del Zoo	1,90	1,290
CTMT 2	37,10*	11,639	Figura Rey tipo copia	56,58	25,852
CTMT 3	35,36*	10,985	WCST % errores Pc	51,72	31,224
CTMT 4	34,72*	10,260	WCST % resp. perseve Pc	56,84	31,642

CTMT 5	33,64*	11,606	WCST N° categ. compltas Pc	13,31*	5,100
CTMT-Índex	33,26*	10,200	WCST fallos mantener actitud	14,27	4,160
Stroop P	43,47	8,281	WCST aprender a aprender Pc	12,74*	5,719
Stroop C	38,63*	9,062			

* Disminución significativa con respecto a la media poblacional, siguiendo los criterios propuestos en cada test cognitivo.

Tabla VI-2 Prueba T para muestras independientes. Función ejecutiva

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para igualdad de medias	
		F	Sig.	t	Sig. (bilateral)
		Inferior	Superior	Inferior	Inferior
Semejanzas WAIS-III	SVI	4,106	,045	-4,950	,000*
Aritmética WAIS-III	No SVI	3,053	,083	-5,433	,000*
Matrices WAIS-III	No SVI	,079	,780	-4,882	,000*
Historietas WAIS-III	No SVI	2,310	,131	-3,769	,000*
Comprensión WAIS-III	No SVI	,152	,698	-6,240	,000*
Letras y Números WAIS-III	No SVI	,505	,479	-2,981	,005*
Mem de Trabajo WAI-III	No SVI	,157	,692	-4,547	,000*
Stroop P	SVI	6,174	,014	-4,829	,000*
Stroop C	No SVI	,530	,468	-6,315	,000*
Stroop PC	No SVI	,011	,915	-5,634	,000*
Stroop Interferencia	No SVI	,696	,406	-2,703	,010*
Fluidez Verbal FAS Pc	No SVI	,186	,667	-5,147	,000*
Fluidez Semántica 3c Pc	No SVI	,049	,824	-7,581	,000*
BADS Juicio Temporal	SVI	4,671	,033	-2,998	,003*
BADS Test del zoo	No SVI	1,622	,205	-3,524	,001*
CTMT1	No SVI	1,124	,291	-5,269	,000*
CTMT2	No SVI	,002	,963	-4,736	,000*
CTMT3	No SVI	1,392	,240	-5,424	,000*
CTMT4	No SVI	2,096	,150	-5,970	,000*
CTMT 5	SVI	6,203	,014	-6,470	,000*
CTMT-Índex	SVI	5,996	,016	-6,303	,000*
Wisconsin % errores Pc	SVI	11,975	,001	-,942	,348
Wisconsin % R persev	No SVI	2,371	,126	,454	,652
Wisconsin N° categorías complt Pc	SVI	37,343	,000	-2,474	,015*
Wisconsin fallos manter actitud Pc	SVI	14,825	,000	-1,780	,077
Wisconsin aprnder a aprender Pc	SVI	56,964	,000	-2,946	,004*

(*) Significación bilateral menor de 0,05; SVI: se asumen varianzas iguales.

Cuestionario conductual Dex-Q (BADS)

Este cuestionario se pasó sólo a 47 de los 100 pacientes. La media de las puntuaciones centiles del cuestionario autovaloración (cumplimentado por los pacientes) de nuestra muestra es de 46,38 (DS 26,6; mediana 50), y la media de las puntuaciones obtenidas por el cuestionario informador (cumplimentado por un familiar o cuidador del paciente) es de 28,68 (DS 20,3; mediana 25). La prueba T para muestras relacionadas señala una diferencia significativa entre los dos cuestionarios ($t = 3,097$; Sig (bilateral) $0,004 < 0,05$). Los descriptivos de cada ítem del test se detallan en la Tabla VI-3. También aparece los descriptivos de la muestra no clínica obtenida por la versión española DEX-Sp (Pedrero y cols., 2009).

Tabla VI-3 DEX-Q autovaloración

Aparecen descriptivos (media y DS) de la muestra de EM y de la muestra DEX-Sp; Z N(0,1) media y Porcentaje de pacientes con percepción subjetiva de dificultades en cada ítem.

	<i>Descripción</i>	<i>Media (DS) de la muestra</i>	<i>Media (DS) DEX-Sp</i>	<i>Z media N(0,1)</i>	<i>% de pacientes con dificultades</i>
DEX-auto TOTAL		25,66 (14,48)			
Item 1	Problemas en el pensamiento abstracto.	1,23 (1,17)	1,71 (,86)	-,55	4,3%
Item 2	Impulsividad.	,91 (1,18)	2,42 (1,06)	-1,14	48,9%
Item 3	Fabulación.	,51 (,83)	1,34 (,72)	-1,15	4,3%
Item 4	Problemas de planificación.	1,47 (1,12)	2,02 (1,79)	-,31	0%
Item 5	Euforia.	1,62 (1,15)	2,35 (1,04)	-,71	23,4%
Item 6	Problemas de secuenciación temporal.	1,06 (1,17)	1,78 (1,07)	-,67	4,3%
Item 7	Falta de insight.	1,00 (1,10)	2,16 (1,31)	-,88	0%
Item 8	Apatía.	1,70 (1,37)	2,34 (1,28)	-,49	0%
Item 9	Desinhibición.	,64 (,92)	1,55 (0,82)	-1,11	2,1%
Item 10	Dificultades en el control de los impulsos.	1,94 (1,45)	2,12 (1,05)	-,18	23,4%
Item 11	Respuestas afectivas superficiales	1,68 (1,14)	2,45 (1,20)	-,64	17%
Item 12	Agresión.	1,36 (1,19)	2,30 (,99)	-,95	29,8%
Item 13	Falta de interés.	1,09 (1,12)	2,00 (1,02)	-,89	0%
Item 14	Perseveración.	1,00 (1,18)	2,17 (1,06)	-1,10	44,7%
Item 15	Inquietud.	1,30 (1,37)	2,98 (1,24)	-1,36	34%
Item 16	Falta de habilidad para inhibir respuestas.	1,11 (1,32)	2,30 (1,15)	-1,04	46,8%
Item 17	Disociación entre conocimiento y repuestas.	,81 (,90)	2,39 (1,11)	-1,42	46,8%
Item 18	Distractibilidad.	2,34 (1,32)	2,59 (1,16)	-,22	10,6%
Item 19	Pobre habilidad en la toma de decisiones.	2,00 (1,37)	2,54 (1,17)	-,46	21,3%
Item 20	Falta de interés por las reglas sociales.	1,00 (1,27)	2,50 (1,15)	-1,30	51,1%

NOTA: los porcentajes de dificultad de cada ítem mayores del 40% se han resaltado en gris.

En cuanto a la relación del cuestionario con el resto de test cognitivos, las puntuaciones totales mostraron únicamente correlación negativa o inversa entre el STROOP test P y el DEX-Q informador (correlación Pearson $-.360$; sig. Bilat. $.036$), y entre el TAVEC sesgo y el DEX-Q informador (correlación Pearson $-.339$; sig. Bilat. $.050$). El DEX-Q autovaloración no correlacionó con ningún test cognitivo.

VI.1.2. Velocidad de procesamiento

El análisis descriptivo de la variable VPI en el grupo de pacientes muestra una media de $8,83$ y una desviación típica de $3,54$ en el test de clave de números del WAIS-III.

En comparación con el grupo control, utilizando la prueba T para muestras independientes, se halló una diferencia significativa entre ambos grupos ($t=-4,418$ $p=0,000 < 0,05$, asumiendo varianzas iguales prueba de Levene $p=0,017$).

VI.1.3. Memoria y aprendizaje

El análisis descriptivo de las variables de memoria y aprendizaje muestra la media y desviación típica del rendimiento en el grupo de pacientes en los distintos test (ver Tabla VI-4). Los datos señalan que la media de todos los test de memoria se encuentran dentro del promedio.

En comparación al grupo control, utilizando la prueba T para muestras independientes, se han hallado diferencias significativas en la mayoría de los subtests a excepción de subtest del TAVEC: RL-B, Eser RI-A, P, I-RL, Sesgo, RL B- RI A1 y RI LP-RI CP, donde no se han hallado diferencias significativas entre el grupo experimental y el grupo control (ver Tabla VI-5).

Tabla VI-4 Descriptivos (media y desviación típica). Memoria y aprendizaje

<i>SUBTEST</i>	<i>MEDIA</i>	<i>DESV. TÍP.</i>	<i>SUBTEST</i>	<i>MEDIA</i>	<i>DESV. TÍP.</i>
FIGURA REY recuerdo inmd.	41,88	31,614	TAVEC P	,54	1,459
TAVEC A1	-,05	1,137	TAVEC I-RL	,03	1,025
TAVEC A5	-,18	1,053	TAVEC I-RCL	,27	1,300
TAVEC AT	-,07	1,118	TAVEC RECON-AC	-,22	1,139
TAVEC RI-B	-,30	,886	TAVEC FP	,29	1,303
TAVEC RL-CP	-,44	1,118	TAVEC DISCRIMINAB.	-,49	1,181

TAVEC RCL-CP	-,38	1,104	TAVEC SESGO	,11	1,316
TAVEC RL-LP	-,33	1,097	TAVEC RI-B / RI-A1	,22	1,174
TAVEC RCL-LP	-,28	1,098	TAVEC RL-CP / RL-A5	,33	1,436
TAVEC ESEM RI-A	,02	1,097	TAVEC RL-LP / RL-CP	-,07	1,136
TAVEC ESER RI-A	-,27	,780	TAVEC REC-AC / RL-LP	-,24	1,161

* disminución significativa con respecto a la media poblacional, siguiendo los criterios propuestos en cada test cognitivo.

Tabla VI-5 PruebaT para muestras independientes. Memoria y aprendizaje

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para igualdad de medias	
		F	Sig.	t	Sig. (bilateral)
TAVEC A1	No SVI	,352	,554	1,230	,224
TAVEC A5	SVI	8,652	,004	4,039	,000*
TAVEC AT	No SVI	2,172	,144	3,276	,002*
TAVEC RI-B	No SVI	,112	,738	1,323	,190
TAVEC RL-CP	No SVI	2,147	,147	4,462	,000*
TAVEC RCI-CP	No SVI	1,218	,273	3,490	,001*
TAVEC RL-LP	No SVI	,342	,560	3,872	,000*
TAVEC RCI-LP	No SVI	3,758	,056	3,553	,001*
TAVEC Esem RI-A	No SVI	,429	,514	1,553	,125
TAVEC Eser RI-A	No SVI	2,104	,151	,000	1,000
TAVEC P	No SVI	,408	,525	-,595	,554
TAVEC I-RL	No SVI	,001	,970	-,631	,530
TAVEC I-RCI	No SVI	,261	,611	-1,508	,137
TAVEC Recon-Ac	No SVI	,826	,366	-,513	,610
TAVEC FP	SVI	23,140	,000	-2,837	,006*
TAVEC Discriminabilidad	SVI	8,674	,004	2,075	,041*
TAVEC sesgo	SVI	15,253	,000	-1,805	,075
TAVEC RI-B frente RI-A1	No SVI	2,145	,147	1,172	,245
TAVEC RL-CP frente RL-A5	SVI	5,196	,025	-1,718	,089

TAVEC RL-LP frente RL-CP	SVI	7,146	,009	,262	,794
TAVEC Rec-Ac frente RL-LP	No SVI	,205	,652	4,737	,000*

(*) Significación bilateral menor de 0,05; SVI: se asumen varianzas iguales.

VI.1.4. Habilidades visuoespaciales y visuoespaciales

El análisis descriptivo de las variables visuoespaciales y visuoespaciales muestra la media y desviación típica del rendimiento en el grupo de pacientes en los distintos test (ver Tabla VI-6). Tomado en conjunto, la media del grupo de pacientes con EM, se encuentra dentro del rango medio.

En comparación con el grupo control, utilizando la prueba T para muestras independientes, se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cubos ($t = -3,59$ $p = 0,001$ no asumiendo varianzas iguales) y en exactitud de la copia de la Figura de Rey ($t = -2,92$ $p = 0,004$ asumiendo varianzas iguales).

Tabla VI-6 Descriptivos habilidades visuoespaciales y visuoespaciales

SUBTEST	MEDIA	DESV. TÍP.
Cubos WAIS-III	10,14	3,043
Figura Rey exactitud copia	81,61	24,195

* Disminución significativa con respecto a la media poblacional, siguiendo los criterios propuestos en cada test.

VI.2. FRECUENCIA DE ALTERACIÓN DE VARIABLES COGNITIVAS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL.

Al analizar la ejecución de los pacientes que muestra un rendimiento disminuido en cada uno de los tests, en función de los puntos de corte establecidos para cada prueba según el autor, encontramos que el 88% de los pacientes con EM mostraba alteración en tres o más tests relacionados con las funciones ejecutivas, el 68% en cinco o más y el 44% en ocho o más test.

Entre las diferentes pruebas que intervienen en las funciones ejecutivas, los tests donde falló mayor número de pacientes fueron el CTMT, seguido del STROOP PC y el

WCST (% de errores y aprender a aprender). Ver Figura VI-1.

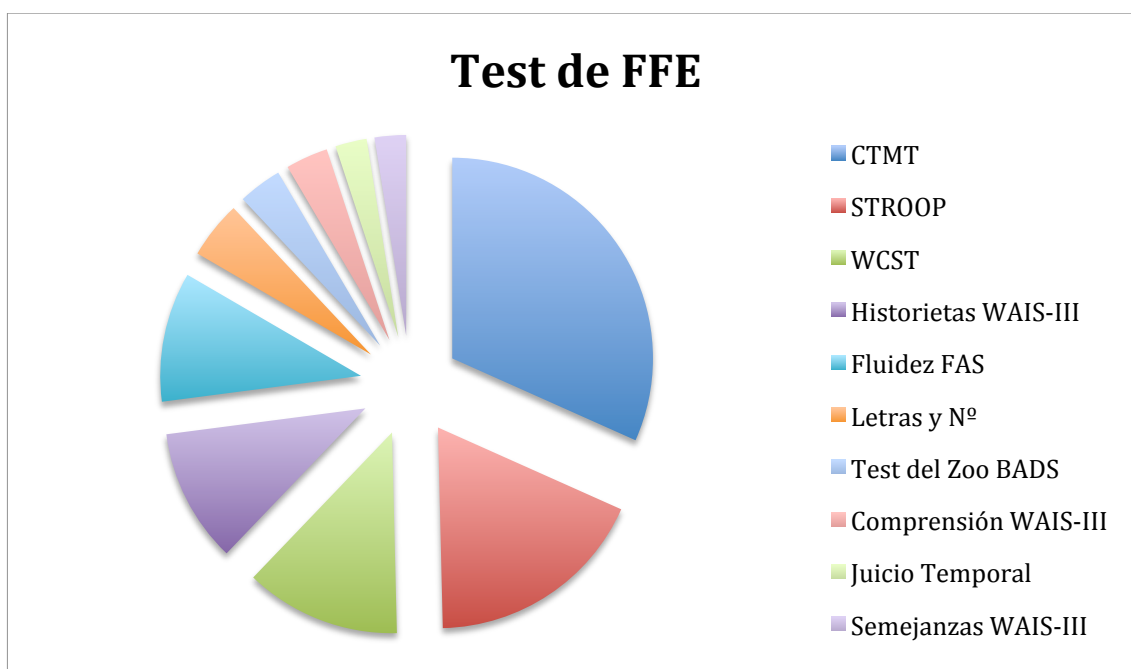
En la Tabla VI-7 se puede ver una relación entre el subtest aplicado, la función cognitiva que evalúa y el porcentaje de fracaso en la ejecución de esa tarea de los pacientes con EM.

Tabla VI-7 Porcentaje de fracaso en la ejecución de los test de función ejecutiva en EM

<i>SUBTEST</i>	<i>FUNCIÓN COGNITIVA</i>	<i>% PACIENTES QUE FALLAN</i>
CTMT 4	Flexibilidad reactiva y atención alternante.	76 %
CTMT 1	Atención selectiva y velocidad de procesamiento.	73,5%
CTMT 5	Flexibilidad reactiva y atención alternante.	69,4%
CTMT 2	Atención selectiva y velocidad de procesamiento.	62,2%
CTMT 3	Atención selectiva y velocidad de procesamiento.	61,2%
STROOP PC.	Flexibilidad reactiva, atención selectiva e inhibición de una respuesta automática.	42,9%
WCST porcentaje de errores.	Capacidad de aprendizaje tras el fallo (feedback), pensamiento clasificatorio, categorización y flexibilidad reactiva.	30,3 %
WCST aprender a aprender.	Capacidad de aprendizaje tras el fallo (feedback), pensamiento clasificatorio, categorización y flexibilidad reactiva.	27,4 %
Historietas (WAIS-III).	Secuenciación temporal.	26,3 %
Fluidez fonológica FAS	Flexibilidad espontánea.	25,5%
Figura de Rey tipo de copia	Uso estratégico.	24,5 %
WCST nº de categorías completas.	Flexibilidad reactiva.	23,2 %
WCST porcentaje de respuestas perseverativas.	Flexibilidad reactiva.	22,2 %
WCST fallos mantener actitud	Memoria de trabajo.	17,2 %
Índice de memoria de trabajo (MemT WMS-III).	Memoria de trabajo.	13,1 %
Letras y números (WAIS-III).	Memoria de trabajo y atención alternante.	11,1 %
Test del Zoo BADS.	Planificación.	8,5%
STROOP interferencia.	Inhibición de una respuesta automática.	8,2%
Comprensión (WAIS-III).	Razonamiento y juicio social.	8,1 %
Test de Juicio temporal BADS.	Estimación temporal	6,1%
Semejanzas (WAIS-III).	Razonamiento verbal.	6,1 %
Fluidez semántica.	Flexibilidad espontánea.	0%

El 30 % de pacientes fallaba en la ejecución del test de velocidad de procesamiento (CN de WAIS-III). El 41% de los pacientes mostraba puntuaciones disminuidas significativamente en 3 ó más subtest de memoria y aprendizaje, y el 23% en 5 ó más test. El 28 % fallaban en Figura de Rey recuerdo inmediato y el 29% en cuatro o más puntuaciones del test de aprendizaje verbal de listas de palabras (TAVEC). En cuanto al TAVEC, la puntuación donde mayor número de pacientes falló fue en Sesgo de respuesta (22,2%), seguido de número de perseveraciones (21%), recuerdo libre en el primer ensayo (19%) y recuerdo con claves a corto y largo plazo (17,2% y 18,2%).

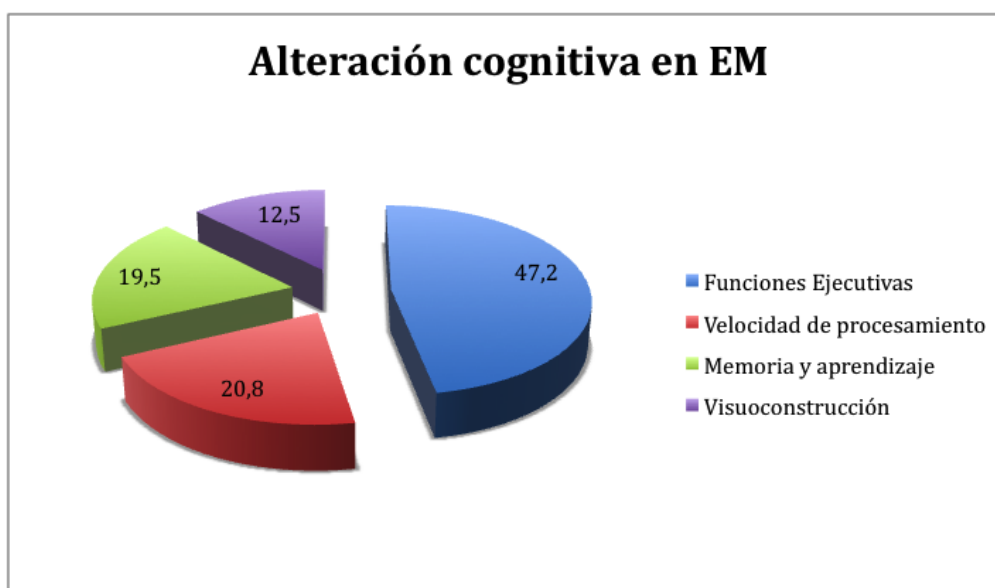
Figura VI-1 Frecuencia de fracaso en los test de funciones ejecutivas



En los test de habilidades visuoespaciales y visuoconstrutivas, el 18 % de los pacientes falló en la ejecución del test de cubos (WAIS-III) y el 3% en la exactitud de la copia de la figura de Rey.

En la Figura VI-2 se aprecia el porcentaje de alteración en cada función cognitiva evaluada (funciones ejecutivas, memoria y aprendizaje, velocidad de procesamiento y habilidades visuoespaciales y visuoconstrutivas) de la muestra de pacientes de EM estudiada.

Figura VI-2 Frecuencia de alteración cognitiva en EM



VI.3. ANÁLISIS FACTORIAL

Para reducir y simplificar las múltiples y complejas relaciones que puedan existir entre las variables cognitivas, se ha realizado un análisis factorial de aquellas donde la media de las puntuaciones de los pacientes con EM se encuentra significativamente disminuida. Se efectuó un análisis de componentes principales en la muestra de pacientes para determinar así los factores claves de alteración de funciones ejecutivas medidas por los diferentes tests. La medida de adecuación muestral fue de 0,608 y la prueba de esfericidad de Barlett fue también significativa (Chi-cuadrado = 986,615; $p < 0,000$), indicando la viabilidad de criterios para el análisis factorial (Hair, Anderson, Tatham y Black, 1995). Aparecieron 3 componentes principales sin rotar que daban cuenta del 83,65 % de la varianza total explicada. Se realizó a continuación una rotación ortogonal Varimax sobre esta solución de tres factores. Las Tablas VI-8 y VI-9 muestran esta solución junto con las cargas de cada ítem en cada factor y el porcentaje de varianza explicada. En la Figura VI-3 se muestra el gráfico de los componentes en espacio rotado.

Tabla VI-8 Matriz de componentes rotados

	<i>Componente 1</i>	<i>Componente 2</i>	<i>Componente 3</i>
CTMT 1	,888	,115	,072
CTMT 2	,868	,176	,139
CTMT 3	,867	,226	,080
CTMT 4	,848	,186	,098
CTMT 5	,749	,295	,344
CTMT- índice	,952	,244	,170
WCST N° categ. Complet.	,181	,027	,908
WCST aprender a aprende	,109	,255	,882
STROOP C	,199	,905	,135
STROOP PC	,328	,837	,152

NOTA: Las cargas principales en cada factor se han resaltado en negrita.

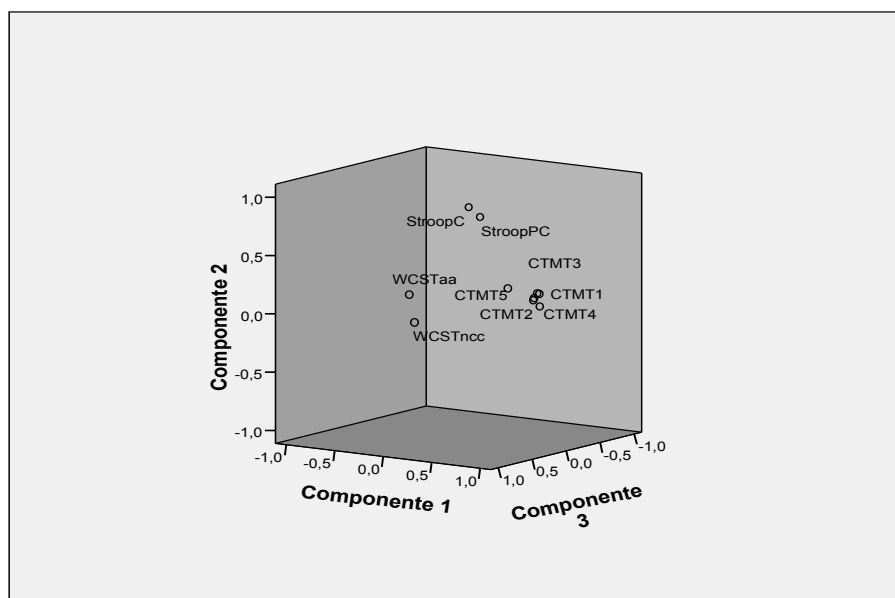
Tabla VI-9 Porcentaje de varianza total explicada

<i>COMPONENTE</i>	<i>Suma de las saturaciones al cuadrado de la extracción.</i>			<i>Suma de las saturaciones al cuadrado de la rotación.</i>		
	<i>Total</i>	<i>% de la varianza</i>	<i>% acumulado</i>	<i>Total</i>	<i>% de la varianza</i>	<i>% acumulado</i>
1	5,780	57,803	57,803	4,672	46,717	46,717
2	1,521	15,214	73,017	1,863	18,629	65,346
3	1,064	10,636	83,653	1,831	18,307	83,653

Al componente 1 se le denominó “flexibilidad”, el componente 2 “Inhibición” y al componente 3 “conceptualización”.

Figura VI-3 Gráfico de los componentes dela análisis factorial

Gráfico de componentes en espacio rotado



VI.4. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD de los test ejecutivos

Para hallar la sensibilidad y especificidad de los test con mayor frecuencia de fracaso se ha utilizado la curva COR. Como variable de estado se ha utilizado la variable nominal “grupo experimental-control”, donde el valor 1 corresponde al grupo experimental y el valor 2 corresponde al grupo control.

Los resultados muestran que el test cognitivo más sensible para detectar deterioro cognitivo en EM, en nuestra muestra, fue el CTMT y dentro de éste el CTMT5 y el CTMT-índex, con un área bajo la curva de 0,831 y 0,827 respectivamente. El punto de coordenada de la curva COR del CTMT a partir del cual comienza una buena sensibilidad es de 41,5 (0,800) y del 39,5 con un área bajo la curva de 0,933.

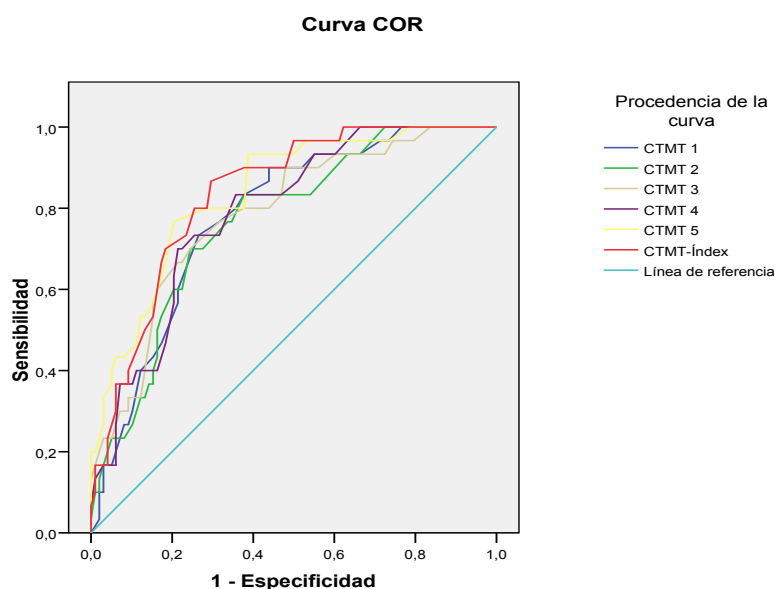
Con respecto a otros test cognitivos, también muestra una buena sensibilidad el STROOP PC (área bajo la curva 0,801) y el subtest de comprensión del WAIS-III (área bajo la curva 0,808), sin embargo otros test como Fluidez verbal, test del zoo (BADS),

el TAVEC o clave de números (WAIS-III), entre otros, no han mostrado ser lo suficientemente sensibles (ver Tabla VI-10). En la Figura VI-4 se representa la curva COR del CTMT.

Tabla VI-10 Sensibilidad de los test cognitivos

<i>FUNCIÓN COGNITIVA</i>	<i>TEST COGNITIVOS</i>	<i>SENSIBILIDAD Área bajo la curva</i>
Funciones Ejecutivas	CTMT 5	0,831
	CTMT-Index	0,827
	STROOP PC	0,801
	Comprensión WAIS-III	0,808
	CTMT 3	0,783
	CTMT 4	0,777
	CTMT 1	0,770
	CTMT 2	0,757
	Fluidez verbal FAS	0,757
	Semejanzas WAIS-III	0,731
	Historietas WAIS-III	0,716
	Test de juicio temporal BADS	0,679
	Test del zoo BADS	0,675
	Letras y números WAIS-III	0,658
	WCST	0,631
Velocidad de procesamiento	Clave de números WAIS-III	0,766
Memoria y aprendizaje	Figura de Rey Reproducción Inmediata	0,750
	TAVEC RL-CP	0,759
	TAVEC RclLP	0,758
	TAVEC RI- CP	0,755
	TAVEC RI-LP	0,730
	TAVEC A5	0,727
	TAVEC Recon-Ac	0,725
	TAVEC Discrimin.	0,714
	TAVEC I-RL	0,474
	TAVEC P	0,473
	TAVEC I-Rcl	0,389
Visuoconstrucción	Figura de Rey exactitud de la copia	0,677
	Cubos WAIS-III	0,679

Figura VI-4 Curva COR del CTMT



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

VI.5. VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS Y FATIGA

En cuanto a las variables psicopatológicas, como se mostró anteriormente, se ha obtenido relación significativa entre el grupo control y el experimental tanto en depresión como en ansiedad ($p=0,000$). En relación con la depresión, la media de pacientes en el Inventario de depresión de Beck (BDI) fue de 13,24 (Desv. Típ 9,6; mediana 11), puntuación ligeramente elevada aunque no significativa. En relación con la ansiedad (STAI) la media en ansiedad como estado actual (STAI A-E) fue de 54,24 (Desv. Típ 31,2; mediana 55) puntuación normal; y de ansiedad como rasgo (STAI A-R) fue de 57,04 (Desv. Típ 33,2; mediana 65) puntuación normal.

En el grupo experimental un alto porcentaje de pacientes presentaron fatiga significativa (76%), con una media de 4,5 (Desv. Típ 1,7; mediana 5) en la EGF (Escala de Gravedad de Fatiga), es decir 3 de cada 4 pacientes con EM presentaron síntomas de fatiga significativos.

Para hallar la presencia de relación entre las variables psicopatológicas y fatiga con las variables clínicas se utilizó correlaciones de Rho de Spearman. Con el EDSS sólo hubo correlación positiva con la fatiga (Rho de Spearman 0,206 sig. (bilateral) $0,042 < 0,05$), pero no con las variables psicopatológicas. Con el tiempo de evolución en meses, sólo hubo correlación negativa o inversa con la ansiedad (STAI estado Rho de Spearman -0,214 sig. (bilateral) $0,035 < 0,05$; STAI rasgo Rho de Spearman -0,299 sig. (bilateral) $0,003 < 0,05$), pero no con la fatiga ni la depresión. Esto se puede explicar por una mayor ansiedad tras el diagnóstico de la enfermedad. Finalmente, el curso clínico no correlacionó ni con la fatiga ni con las variables psicopatológicas.

La mayor correlación se obtuvo entre la fatiga y la depresión (Rho de Spearman 0,568 sig. (bilateral) $0,000 < 0,05$), seguido de la ansiedad (STAI estado Rho de Spearman 0,453 sig. (bilateral) $0,000 < 0,05$; STAI rasgo Rho de Spearman 0,471 sig. (bilateral) $0,000 < 0,05$).

En cuanto a las variables cognitivas, pocos test cognitivos ha correlacionado con las variables psicopatológicas y fatiga. La fatiga sólo correlacionó negativamente con el CTMT4. La depresión correlacionó negativamente con cubos, CTMT4, CTMT5 y positivamente con TAVEC I-RL y TAVEC I-Rcl. La ansiedad correlacionó negativamente con CTMT4, CTMT5, TAVEC RL-CP frente RL-A5 y positivamente con TAVEC I-RL, TAVEC FP y TAVEC sesgo (ver Tabla VI-11).

La variable cognitiva más vulnerable a la depresión y ansiedad es el CTMT4,

seguido de algunos parámetros de la prueba de aprendizaje TAVEC. La variable psicopatológica que ha mostrado mayor relación con las variables cognitivas ha sido la depresión (BDI).

Tabla VI-11 Correlaciones bivariadas de Pearson, variables psicopatológicas, fatiga y variables cognitivas

<i>Variables cognitivas</i>		Fatiga	Depresión (BDI)	Ansiedad STAI a/e	Ansiedad STAI a/r
Cubos	Correlación	-,170	-,256*	-,141	-,133
	Sig. (bil.)	,095	,012	,169	,196
Dígitos	Correlación	-,170	-,261*	-,141	-,133
	Sig. (bil.)	,093	,010	,169	,196
CTMT 4	Correlación	-,207*	-,320**	-,249*	-,272**
	Sig. (bil.)	,040	,001	,014	,007
CTMT 5	Correlación	-,077	-,240*	-,167	-,244*
	Sig. (bil.)	,449	,019	,104	,016
TAVEC I-RL	Correlación	,148	,200*	,169	,156
	Sig. (bil.)	,145	,050	,099	,127
TAVEC I-Rcl	Correlación	,153	,201*	,201*	,164
	Sig. (bil.)	,131	,048	,048	,110
TAVEC FP	Correlación	,104	,180	,217*	,203*
	Sig. (bil.)	,306	,078	,033	,046
TAVEC Sesgo	Correlación	,131	,178	,194	,222*
	Sig. (bil.)	,195	,081	,056	,029
TAVEC RL-CP/RL-A5	Correlación	-,149	-,158	-,210*	-,114
	Sig. (bil.)	,142	,122	,039	,264

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

VI.6. VARIABLES CLÍNICAS

VI.6.1. Curso clínico

Se utilizó correlación “eta” para analizar existencia de relación entre la variable nominal o categórica “curso clínico” y las variables continuas de intervalo “cognitivas (test cognitivos)”.

Sólo se encontraron correlaciones significativas entre el curso clínico y las variables cognitivas: Clave de números, cubos, historietas, figura de Rey, stroop, CTMT, Test del zoo (BADS), fluidez semántica, WCST % (de errores, % de respuestas

perseverativas y aprender a aprender), TAVEC (A1, AT, RI-B, RL-CP, Rcl-CP, Eser RI-A, I-RL, Recon-Ac y Recon-Ac/RI-LP). Ver Tabla VI-12.

Tabla VI-12 Correlaciones curso clínico- variables cognitivas

<i>Variables cognitivas</i>	Curso Clínico	<i>Variables cognitivas</i>	Curso Clínico	<i>Variables cognitivas</i>	Curso Clínico	<i>Variables cognitivas</i>	Curso Clínico
Clave de números Eta	,347*	CTMT 4 Eta	,268*	Figura Rey t copia Eta	,375*	TAVEC Eser RI-A Eta	,314*
Semejanzas Eta	,183	CTMT 5 Eta	,305*	Figura Rey R. Inmd. Eta	,273*	TAVEC P Eta	,168
Cubos Eta	,257	CTMT-index Eta	,327*	Stroop P Eta	,322*	TAVEC I-RL Eta	,272*
Matrices Eta	,217	WCST % errores Eta	,310*	Stroop C Eta	,257*	TAVEC I-Rcl Eta	,178
Dígitos Eta	,046	WCST % RP Eta	,306*	Stroop PC Eta	,234*	TAVEC Recon-Ac Eta	,225*
Historietas Eta	,262	WCST n° catg Eta	,209	Stroop Interf. Eta	,298*	TAVEC FP Eta	,194
Comprensión Eta	,119	WCST fma Eta	,120	Fluidez Semántica Eta	,297*	TAVEC Discrim. Eta	,044
Letras y números Eta	,146	WCST aa Eta	,325*	Fluidez Fonológica Eta	,167	TAVEC sesgo Eta	,140
Índice MT Eta	,189	TAVEC A1 Eta	,248*	TAVEC RL-CP Eta	,235*	TAVEC RI-B/RI-A1 Eta	,111
BADS Juicio Temp Eta	,166	TAVEC A5 Eta	,206	TAVEC Rcl-CP Eta	,267*	TAVECRLCP/RLA5 Eta	,158
BADS Test del zoo Eta	,252*	TAVEC AT Eta	,240*	TAVEC RL-LP Eta	,211	TAVECRLLP/RLCP Eta	,205
CTMT 1 Eta	,373*	TAVEC RI-B Eta	,201	TAVEC Rcl-LP Eta	,111	TAVECRecAc/RLLP Eta	,303*
CTMT 2 Eta	,307*	F.Rey tipo copia Eta	,160	TAVEC Esem RI-A Eta	,136		
CTMT 3 Eta	,267*	Figura Rey exactitud Eta	,241*				

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Con el fin de identificar grupos de casos similares con respecto a la variable curso clínico y los test cognitivos, se utilizó el análisis de conglomerados en dos fases, donde se obtuvieron dos grupos homogéneos de datos similares, no conocidos de antemano pero sugeridos por los datos. Estos son: Grupo 1) recurrente-remitente, la mayor parte (81,1%); y Grupo 2) progresivos, el 46,15% eran PS, PR y PP.

Aquellas variables cognitivas de las que se ha obtenido una correlación significativa se ha realizado un ANOVA en función del grupo de curso clínico al que pertenecen. Se han establecido tres grupos: control, recurrente-remitente y progresivo. En la Tabla VI-13 se puede ver que las variables clave de números, cubos, historietas, figura de Rey, Stroop, CTMT, Test del zoo (BADS), fluidez semántica, WCST (% de errores, % de respuestas perseverativas y aprender a aprender), TAVEC (A1, AT, RI-B, RL-CP, Rcl-CP, Eser RI-A, I-RL, Recon-Ac y Recon-Ac/RI-LP), muestran una

significación menor de 0,05 esto es, al menos uno de los grupos de curso clínico difiere de los demás en esas variables cognitivas.

Tabla VI-13 ANOVA grupo de curso clínico- variables cognitivas

<i>Variables Cognitivas</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>	<i>Variables Cognitivas</i>	<i>F</i>	<i>Sig.</i>
Clave de números WAIS-III	16,264	,000	CTMT 3	16,323	,000
Cubos WAIS-III	6,812	,002	CTMT 4	17,391	,000
Historietas WAIS-III	8,042	,001	CTMT 5	26,254	,000
Figura Rey tipo copia	2,526	,084	CTMT-Índice	24,799	,000
Figura Rey exactitud copia	6,719	,002	Wisconsin % errores Pc	5,465	,005
Figura Rey tiempo copia	8,729	,000	Wisconsin % respuestas perseve Pc	4,090	,019
Figura Rey recuerdo inmediato	11,471	,000	Wisconsin aprender a aprender Pc	8,307	,000
Stroop P	16,212	,000	TAVEC A1	4,944	,009
Stroop C	19,911	,000	TAVEC AT	6,492	,002
Stroop PC	18,706	,000	TAVEC RL-CP	10,691	,000
Stroop Interferencia	5,340	,006	TAVEC RCI-CP	11,484	,000
Fluidez Verbal Semántica 3 catg	29,082	,000	TAVEC Eser RI-A	4,282	,016
BADS Test del Zoo	6,566	,002	TAVEC I-RL	3,439	,035
CTMT 1	15,682	,000	TAVEC Recon-Ac	7,402	,001
CTMT 2	13,541	,000	TAVEC Rec-Ac frente RL-LP	4,334	,015

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

Para hallar qué grupo difiere significativamente del resto en cada variable cognitiva se ha utilizado pruebas post hoc, con HSD de Tukey asumiendo varianzas iguales y Tamhane sin asumir varianzas iguales.

Como se puede apreciar en la Tabla VI-14 se observan diferencias significativas entre todos los grupos (control, RR y progresivo) en las variables: clave de números, stroop P, CTMT1, CTMT5 y CTMT-index. Hay diferencias significativas entre el grupo RR y progresivo en las variables anteriormente indicadas y además en Figura de Rey tiempo de copia, Stroop C, WCST % errores, % respuestas perseverativas, aprender a aprender y TAVEC Eser RI-A. Finalmente, se observan diferencias significativas entre el grupo control y el grupo progresivo pero no entre el grupo control y el grupo RR, en las variables: F. Rey copia, F. Rey tiempo de copia, WCST (% de errores, WCST aprender a aprender) y TAVEC A1.

En la Figura VI-5, se pueden apreciar las diferencias significativas entre los grupos control, recurrente-remitente y progresivo en CTMT-índice, donde el grupo control se encuentra por encima del punto de corte, mientras que los grupos recurrente-remitente y progresivo se encuentran por debajo.

Figura VI-5 Diferencias entre grupos en CTMT- índice

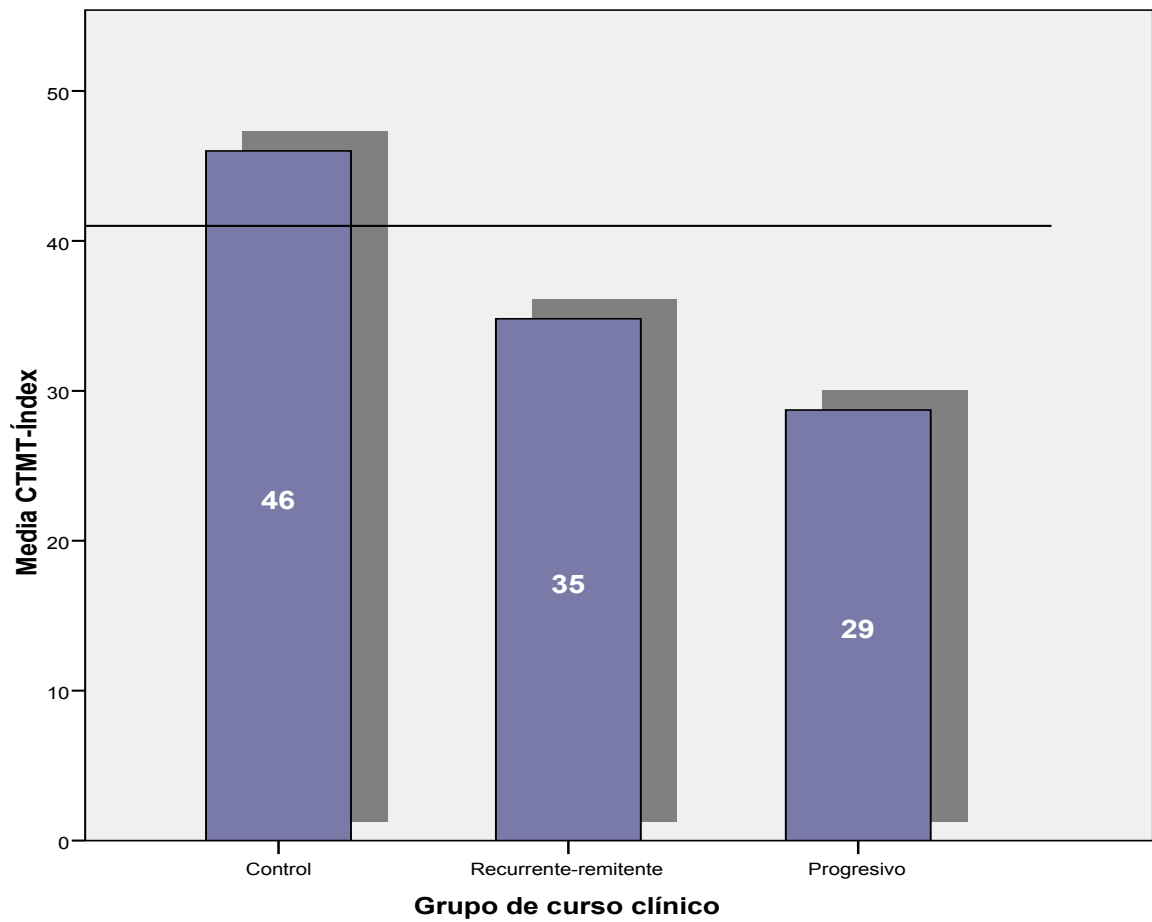


Tabla VI-14 Prueba Post hoc grupo de curso clínico- variables cognitivas

<i>Variable cognitiva</i>		<i>Gr CC</i>	<i>Gr CC</i>	<i>Sig.</i>	<i>Variable cognitiva</i>		<i>Gr CC</i>	<i>Gr CC</i>	<i>Sig.</i>
Clave n°	Tamhane	C	RR	,000	CTMT4	Tamhane	C	RR	,000
			P	,000				P	,000
		RR	P	,004			RR	P	,053
Cubos	Tamhane	C	RR	,012	CTMT 5	Tukey	C	RR	,000
			P	,001				P	,000
		RR	P	,322			RR	P	,013
Historietas	Tamhane	C	RR	,014	CTMT-Índex	Tukey	C	RR	,000
			P	,000				P	,000
		RR	P	,094			RR	P	,017
F. Rey copia	Tukey	C	RR	,064	WCST % E	Tamhane	C	RR	1,000
			P	,001				P	,009
		RR	P	,084			RR	P	,008
F. Rey t cop	Tamhane	C	RR	,068	WCST % RP	Tamhane	C	RR	,520
			P	,001				P	,339
		RR	P	,037			RR	P	,016
F. Rey R Inm	Tukey	C	RR	,002	WCST aa	Tukey	C	RR	,088
			P	,000				P	,000
		RR	P	,087			RR	P	,019
Stroop P	Tukey	C	RR	,000	TAVEC A1	Tamhane	C	RR	,070
			P	,000				P	,007
		RR	P	,016			RR	P	,335
Stroop C	Tamhane	C	RR	,000	TAVEC AT	Tamhane	C	RR	,010
			P	,000				P	,001
		RR	P	,227			RR	P	,265
Stroop PC	Tamhane	C	RR	,000	TAVEC RL-CP	Tamhane	C	RR	,000
			P	,000				P	,000
		RR	P	,482			RR	P	,497
Stroop Interf.	Tamhane	CI	RR	,012	TAVEC RCI-CP	Tukey	C	RR	,000
			P	,528				P	,000
		RR	P	,423			RR	P	,254
Fluidez Sem.	Tamhane	C	RR	,000	TAVEC Eser RI-A	Tamhane	C	RR	,936
			P	,000				P	,095
		RR	P	,628			RR	P	,002
Test del Zoo	Tukey	C	RR	,048	TAVEC I-RL	Tamhane	C	RR	,999
			P	,001				P	,058
		RR	P	,126			RR	P	,068
CTMT1	Tamhane	C	RR	,000	TAVEC Re-Ac	Tukey	C	RR	,001
			P	,000				P	,030
		RR	P	,030			RR	P	,814
CTMT2	Tamhane	C	RR	,000	TAVEC Re-Ac/RL-LP	Tukey	C	RR	,146
			P	,000				P	,011
		RR	P	,165			RR	P	,230
CTMT3	Tamhane	C	RR	,000					
			P	,000					
		RR	P	,071					

(*) La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

La frecuencia de alteración cognitiva en EM en función del grupo de curso clínico (recurrente remitente y progresivo), se ve representada en las Figuras VI-6 y VI-7. Como se aprecia, el porcentaje de alteración de cada función es similar en ambos grupos de curso clínico, sin embargo hay una mayor representación de las funciones ejecutivas en el grupo recurrente-remitente, y una mayor alteración de la velocidad de procesamiento y la memoria en el grupo progresivo. Las funciones ejecutivas en ambos grupos siguen siendo la función cognitiva que más se altera en los pacientes de EM de esta muestra.

Figura VI-6 Frecuencia de alteración cognitiva en EM RR

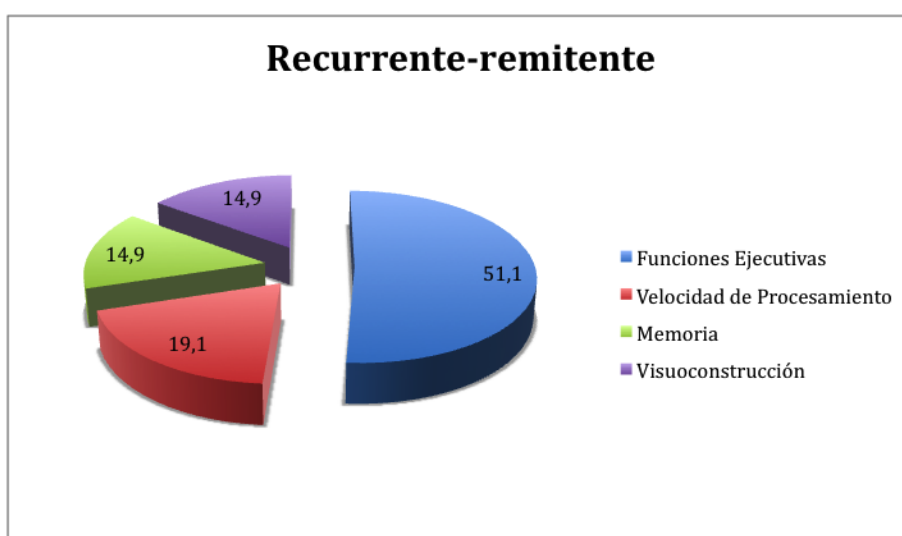
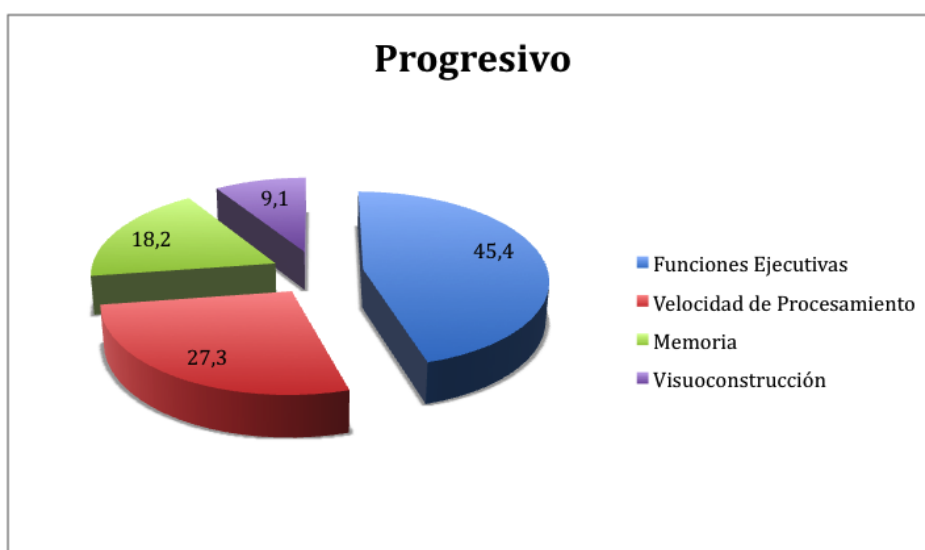


Figura VI-7 Frecuencia de alteración cognitiva en EM progresiva



VI.6.2. Tiempo de evolución

Se utilizaron correlaciones parciales para analizar la existencia de relación entre la variable continua de razón “tiempo de evolución de la enfermedad (en meses)” y las variables continuas de intervalo “cognitivas (test cognitivos)”, controlando los efectos de las variables fatiga, depresión, ansiedad y años de escolaridad. Sólo se encontraron correlaciones significativas entre la variable tiempo de evolución y las variables cognitivas: clave de números del WAIS-III, figura de Rey tiempo de copia, Stroop C, Stroop PC, Fluidez semántica, CTMT 3, WCST aprender a aprender, TAVEC A5, TAVEC AT, TAVEC RI-B y TAVEC Rec-Ac frente RL-LP (ver Tabla VI-15).

Tabla VI-15 Correlaciones parciales, tiempo de evolución y EDSS

Variables Control (1)			Variables Control (1)		
Variables cognitivas	Tiempo de evolución en meses	EDSS	Variables cognitivas	Tiempo de evolución en meses	EDSS
Clave de números			Figura Rey tipo copia		
Correlación	-,252*	-,432*	Correlación	-,009	-,129
Sig. (bil.)	,023	,000	Sig. (bil.)	,938	,256
Semejanzas			Figura Rey exactitud		
Correlación	,073	,168	Correlación	-,084	-,159
Sig. (bil.)	,519	,137	Sig. (bil.)	,458	,160
Cubos			Figura Rey t copia		
Correlación	-,057	-,212	Correlación	-,232*	-,389*
Sig. (bil.)	,612	,059	Sig. (bil.)	,037	,000
Matrices			Figura Rey R. Inmd.		
Correlación	-,028	-,100	Correlación	-,142	-,195
Sig. (bil.)	,802	,377	Sig. (bil.)	,207	,084
Dígitos			Stroop P		
Correlación	,001	-,026	Correlación	-,175	-,288*
Sig. (bil.)	,991	,822	Sig. (bil.)	,119	,010
Historietas			Stroop C		
Correlación	-,118	-,184	Correlación	-,219*	-,263*
Sig. (bil.)	,293	,103	Sig. (bil.)	,050	,019
Comprensión			Stroop PC		
Correlación	-,118	,074	Correlación	-,282*	-,260*
Sig. (bil.)	,296	,514	Sig. (bil.)	,011	,020
Letras y números			Stroop Interf.		
Correlación	-,030	,125	Correlación	,008	-,005
Sig. (bil.)	,789	,270	Sig. (bil.)	,943	,964
Índice MT			Fluidez Semántica		
Correlación	-,104	,029	Correlación	-,237*	-,251*
Sig. (bil.)	,357	,799	Sig. (bil.)	,033	,025
BADS Juicio Temporal			Fluidez Fonológica FAS		
Correlación	-,139	-,137	Correlación	-,154	-,149
Sig. (bil.)	,217	,225	Sig. (bil.)	,169	,188
BADS Test del zoo			TAVEC RL-CP		
Correlación	-,055	-,090	Correlación	-,182	-,254*
Sig. (bil.)	,627	,426	Sig. (bil.)	,103	,023
CTMT 1			TAVEC Rcl-CP		
Correlación	-,191	-,402*	Correlación	-,145	-,205
Sig. (bil.)	,088	,000	Sig. (bil.)	,198	,069

<i>Variables Control (1)</i>			<i>Variables Control (1)</i>		
<i>Variables cognitivas</i>	Tiempo de evolución en meses	EDSS	<i>Variables cognitivas</i>	Tiempo de evolución en meses	EDSS
CTMT 2			TAVEC RL-LP		
Correlación	-,139	-,330*	Correlación	-,122	-,170
Sig. (bil.)	,214	,003	Sig. (bil.)	,277	,131
CTMT 3			TAVEC Rcl-LP		
Correlación	-,234*	-,410*	Correlación	-,193	-,214
Sig. (bil.)	,036	,000	Sig. (bil.)	,085	,057
CTMT 4			TAVEC Esem RI-A		
Correlación	-,210	-,343*	Correlación	-,138	-,075
Sig. (bil.)	,059	,002	Sig. (bil.)	,220	,509
CTMT 5			TAVEC Eser RI-A		
Correlación	-,167	-,366*	Correlación	,046	-,164
Sig. (bil.)	,136	,001	Sig. (bil.)	,686	,146
CTMT-index			TAVEC P		
Correlación	-,211	-,417*	Correlación	-,054	-,082
Sig. (bil.)	,059	,000	Sig. (bil.)	,635	,467
WCST % errores			TAVEC I-RL		
Correlación	-,159	-,323*	Correlación	,082	,210
Sig. (bil.)	,157	,003	Sig. (bil.)	,466	,062
WCST % RP			TAVEC I-Rcl		
Correlación	-,143	-,269*	Correlación	,206	,151
Sig. (bil.)	,204	,016	Sig. (bil.)	,065	,182
WCST nº catg			TAVEC Recon-Ac		
Correlación	-,062	-,188	Correlación	,080	-,019
Sig. (bil.)	,585	,095	Sig. (bil.)	,479	,870
WCST fma			TAVEC FP		
Correlación	-,058	,053	Correlación	,093	,090
Sig. (bil.)	,608	,641	Sig. (bil.)	,479	,427
WCST aa			TAVEC Discrim.		
Correlación	-,275*	-,266*	Correlación	-,066	,067
Sig. (bil.)	,013	,017	Sig. (bil.)	,557	,556
TAVEC A1			TAVEC sesgo		
Correlación	-,198	-,239*	Correlación	,093	-,005
Sig. (bil.)	,077	,033	Sig. (bil.)	,577	,963
TAVEC A5			TAVEC RI-B/RI-A1		
Correlación	-,228*	-,204	Correlación	-,052	-,025
Sig. (bil.)	,041	,070	Sig. (bil.)	,646	,824
TAVEC AT			TAVEC RL-CP/RL-A5		
Correlación	-,227*	-,243*	Correlación	,051	,127
Sig. (bil.)	,042	,030	Sig. (bil.)	,649	,263
TAVEC RI-B			TAVEC RL-LP/RL-CP		
Correlación	-,248*	-,246*	Correlación	-,156	-,118
Sig. (bil.)	,025	,028	Sig. (bil.)	,164	,299
TAVEC Rec-Ac/RL-LP					
Correlación	-,256*	-,182			
Sig. (bil.)	,021	,105			

(*) La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral). (1) Variables de control: años de escolaridad & escala de gravedad de fatiga & inventario de depresión de Beck & ansiedad Spielberger A-E.

VI.6.3. Discapacidad física y funcional

En cuanto a la variable clínica de discapacidad física y funcional (EDSS), se utilizaron correlaciones parciales para analizar si hay relación entre la variable continua ordinal “EDSS” y las variables continuas de intervalo “cognitivas (test cognitivos)”, controlando los efectos de las variables fatiga, depresión, ansiedad y años de escolaridad.

Se encontraron correlaciones significativas entre el EDSS y las variables cognitivas: clave de números WAIS-III, Figura de Rey tiempo de copia, Stroop P, C y PC, Fluidez semántica 3 categorías, CTMT (1-5 e índice), WCST (% de errores, % de respuestas perseverativas y aprender aprender), TAVEC (A1, AT, RI-B y RL-CP) (ver Tabla VI-15, pag. 117).

Para valorar la influencia de las variables predictoras “tiempo de evolución” y “EDSS” en los resultados de las variables cognitivas, se llevó a cabo una regresión lineal múltiple, en donde se puede apreciar (ver Tabla VI-16) que la variable EDSS muestra un mayor valor predictivo con las variables cognitivas que la variable tiempo de evolución de la enfermedad. El test CTMT fue el que obtuvo una mejor significación con la variable EDSS.

Tabla VI-16 Regresión lineal Tiempo de evolución y EDSS- variables cognitivas

<i>TEST COGNITIVOS</i> <i>Funciones ejecutivas</i>	<i>Tiempo de</i> <i>evolución</i> <i>P</i>	<i>EDSS</i> <i>P</i>	<i>TEST COGNITIVOS</i> <i>Funciones ejecutivas</i>	<i>Tiempo de</i> <i>evolución</i> <i>P</i>	<i>EDSS</i> <i>P</i>
Semejanzas	0,349	0,388	Stroop PC	0,076	0,113
Historietas	0,719	0,053	Stroop Interferencia	0,867	0,936
Comprensión	0,131	0,188	Fluidez Verbal FAS	0,360	0,502
Letras y números	0,941	0,490	Fluidez Verbal Sem. 3 catg	0,174	0,056
Memoria de trabajo	0,538	0,987	BADS Test de Juicio Temp	0,092	0,815
CTMT 1	0,669	0,000*	BADS Test del Zoo	0,673	0,496
CTMT 2	0,538	0,001*	WCST % errores Pc	0,315	0,050
CTMT 3	0,332	0,000*	WCST % R percebe.	0,498	0,058
CTMT 4	0,760	0,001*	WCST N° categ. complt	0,784	0,174
CTMT 5	0,881	0,001*	WCST fallos manter actitud	0,515	0,596
CTMT-Índice	0,534	0,000*	WCST aprender a aprender	0,005*	0,448
Figura Rey tipo copia	0,890	0,479			

TEST COGNITIVOS <i>velocidad de procesamiento</i>	<i>Tiempo de evolución</i> P	<i>EDSS</i> P
Clave de números WAIS-III	0,491	0,000*

TEST COGNITIVOS <i>Memoria y Aprendizaje</i>	<i>Tiempo de evolución</i> P	<i>EDSS</i> P	TEST COGNITIVOS <i>Memoria y Aprendizaje</i>	<i>Tiempo de evolución</i> P	<i>EDSS</i> P
F. REY RECUER. INMD.	0,575	0,034*	TAVEC P	0,421	0,879
TAVEC A1	0,108	0,274	TAVEC I-RL	0,876	0,172
TAVEC A5	0,362	0,039*	TAVEC I-RCL	0,523	0,160
TAVEC AT	0,235	0,078	TAVEC RECON-AC	0,479	0,991
TAVEC RI-B	0,170	0,027*	TAVEC FP	0,966	0,333
TAVEC RL-CP	0,411	0,067	TAVEC DISCRIMINAB.	0,473	0,893
TAVEC RCL-CP	0,450	0,134	TAVEC SESGO	0,889	0,491
TAVEC RL-LP	0,520	0,186	TAVEC RI-B / RI-A1	0,511	0,238
TAVEC RCL-LP	0,440	0,196	TAVEC RL-CP / RL-A5	0,311	0,975
TAVEC ESEM RI-A	0,109	0,809	TAVEC RL-LP / RL-CP	0,312	0,722
TAVEC ESER RI-A	0,425	0,173	TAVEC REC-AC /RL-LP	0,124	0,284

TEST COGNITIVOS <i>Habilidades visuoespaciales y visuconstrucción</i>	<i>Tiempo de evolución</i> P	<i>EDSS</i> P
Cubos WAIS-III	0,605	0,004*
Figura Rey exactitud copia	0,791	0,011*

(*) significación $p < 0,05$

VI.6.4. Relación entre variables clínicas.

Se utilizaron correlaciones de Spearman para ver si había relación entre las diferentes variables clínicas. Los resultados muestran que el curso clínico correlacionó de forma positiva y significativa al nivel 0,05 (bilateral) con el EDSS (Rho de Spearman 0,658 sig. (bilateral) $0,000 < 0,05$) y tiempo de evolución de la enfermedad en meses (Rho de Spearman 0,205 sig. (bilateral) $0,040 < 0,05$). El tiempo de evolución de la enfermedad en meses correlacionó positivamente con el EDSS (Rho de Spearman 0,290 sig. (bilateral) $0,004 < 0,05$).

La variable clínica que más correlacionó con el resto fue el EDSS. La correlación más fuerte fue entre el curso clínico y el EDSS.

VI.7. CALIDAD DE VIDA

EBIQ: Autopercepción y valoración del cuidador/familiar.

Sólo a 36 pacientes con EM cumplieron el cuestionario Europeo de daño cerebral. En el EBIQ-autovaloración, las áreas con puntuaciones más elevadas fueron motivacional cognitiva y depresión (30,6%, 27,8%, 22, 2%) y en el EBIQ-informador fueron cognitiva, depresión y somática (16,7%, 16,7% y 13,9%). Debido a que se halló una fuerte correlación directa entre las escalas EGF, BDI y STAI, y todas las áreas del EBIQ, se analizó la relación entre las variables cognitivas y el EBIQ mediante correlaciones parciales, controlando el efecto de las variables depresión, fatiga y ansiedad. Se obtuvieron correlaciones leve-moderadas inversas entre todas las áreas del EBIQ autovaloración y algunos de los subtest cognitivos (semejanzas; cubos; historietas; stroop C, interf; CTMT 2, 5, índice; EscI, PPI, CaII, AudInm y ReconAudDem del WMS-III; AT, RILP, RIB, EserRIA, P, IRcl y sesgo del TAVEC; %errores, %RP y aa en WCST). Los test cognitivos que mejor correlacionaron con el EBIQ fueron semejanzas, Wisconsin y Stroop. Se obtuvieron escasas correlaciones significativas entre los test cognitivos y el EBIQ informador. El área EBIQ-informador con mayor correlación fue la somática. No hubo correlación con el grado de discapacidad física EDSS (ver Tabla VI-17).

Tabla VI-17 Correlaciones EBIQ

	<i>EBIQ Autovaloración Cognitivo</i>	<i>EBIQ Autovaloración Motivación</i>	<i>EBIQ Autovaloración Depresión</i>	<i>EBIQ Informador Somático</i>	<i>EBIQ Informador Cognitivo</i>	<i>EBIQ Informador Depresión</i>
Semejanzas WAIS-III	-,361(*)	-,234	-,296(*)	,780(**)	,371(*)	,574(**)
	,015	,122	,049	,000	,031	,000
Matrices WAIS-III	-,246	-,213	-,288	,645(**)	,554(**)	,664(**)
	,108	,165	,058	,000	,001	,000
Letras y números WAIS-III	-,280	-,129	-,230	,443(**)	,523(**)	,683(**)
	,062	,398	,128	,009	,001	,000
Stroop P	-,146	-,189	-,140	,497(**)	,267	,567(**)
	,340	,214	,358	,003	,127	,000
Stroop C	-,061	-,222	-,041	,501(**)	,429(*)	,744(**)
	,689	,143	,789	,003	,011	,000
Stroop PC	-,134	-,152	-,031	,194	,305	,556(**)
	,381	,318	,840	,272	,079	,001
Stroop Interferencia	-,198	-,148	-,052	,657(**)	,348(*)	,489(**)
	,193	,331	,733	,000	,044	,003
Fluidez Verbal FAS Pc	-,140	-,137	-,056	,115	,392(*)	,383(*)

	<i>EBIQ Autovaloración Cognitivo</i>	<i>EBIQ Autovaloración Motivación</i>	<i>EBIQ Autovaloración Depresión</i>	<i>EBIQ Informador Somático</i>	<i>EBIQ Informador Cognitivo</i>	<i>EBIQ Informador Depresión</i>
	,358	,368	,714	,517	,022	,025
Fluidez Verbal Semántica 3 catg Pc	-,159	-,209	-,052	,602(**)	,502(**)	,748(**)
	,297	,169	,734	,000	,003	,000
BADS Juicio Temporal	,010	,058	,037	1	,560(**)	,634(**)
	,948	,705	,810		,001	,000
BADS Test del Zoo	-,218	-,015	-,014	,560(**)	1	,684(**)
	,150	,923	,929	,001		,000
CTMT 1	-,185	-,190	-,218	,367(*)	,674(**)	,631(**)
	,228	,217	,155	,033	,000	,000
CTMT 2	-,030	-,067	-,088	,503(**)	,494(**)	,618(**)
	,848	,668	,568	,002	,003	,000
CTMT 3	-,179	-,234	-,224	,634(**)	,684(**)	1
	,245	,126	,143	,000	,000	
CTMT 4	-,255	-,273	-,251	,560(**)	,577(**)	,783(**)
	,095	,073	,100	,001	,000	,000
CTMT 5	-,161	-,180	-,121	,501(**)	,673(**)	,603(**)
	,298	,242	,433	,003	,000	,000
CTMT-Índex	-,165	-,191	-,196	,339(*)	,741(**)	,539(**)
	,285	,213	,202	,050	,000	,001
Wisconsin % errores Pc	-,029	,112	,057	,714(**)	,883(**)	,868(**)
	,852	,463	,711	,000	,000	,000
Wisconsin % respuestas perseve Pc	-,007	,105	,120	-,256	-,347(*)	-,328
	,965	,493	,434	,144	,044	,058
Wisconsin N° categorías complt Pc	-,265	-,223	-,134	-,188	-,330	-,418(*)
	,078	,140	,381	,288	,057	,014
Wisconsin fallos manter actitud Pc	-,153	-,174	-,178	-,059	-,170	-,249
	,315	,254	,243	,740	,335	,156
Wisconsin aprnder a aprender Pc	-,023	,083	,085	,023	-,413(*)	-,200
	,883	,591	,585	,896	,015	,256

CAPÍTULO 7:

DISCUSIÓN

VII DISCUSIÓN

La alteración cognitiva característica en EM, según la literatura, se observa en los procesos de velocidad de procesamiento de la información, memoria, atención, funciones ejecutivas y habilidades visuoespaciales. Los escasos estudios que han abordado las FE en profundidad, junto con la falta de consenso acerca de la frecuencia de alteración de estos procesos en EM, nos ha llevado a plantearnos como objetivo general analizar, en primer lugar, la frecuencia de alteración de las FE en comparación con la alteración de otros procesos cognitivos en EM, y en segundo lugar, determinar qué subprocesos ejecutivos específicos se ven más afectados en nuestra muestra. Los principales resultados obtenidos en este trabajo indican que los pacientes con EM muestran un rendimiento menor en la mayoría de las funciones cognitivas evaluadas en comparación con el grupo control. La frecuencia de alteración en FE es mayor que en el resto de los procesos cognitivos. Igualmente, esta no se ve afectada de forma general sino que se observa una afectación predominante en tres procesos: “flexibilidad cognitiva”, “inhibición” y “conceptualización”, en nuestra muestra de pacientes representada principalmente por formas EMRR con grado de discapacidad de leve a moderada (EDSS medio de 2.7). Procesos como el razonamiento verbal, la planificación o la secuenciación temporal, se ven menos afectados. Por otra parte, encontramos en las formas progresivas y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, una mayor discapacidad física y funcional y mayor afectación cognitiva. Igualmente, se ha obtenido una mayor sensibilidad en el Comprehensive Trail Making Test para detectar déficit cognitivo en nuestra muestra.

A continuación vamos a discutir los hallazgos obtenidos comenzando por las variables cognitivas, seguido de la sensibilidad de los test, las variables clínicas y finalmente la calidad de vida.

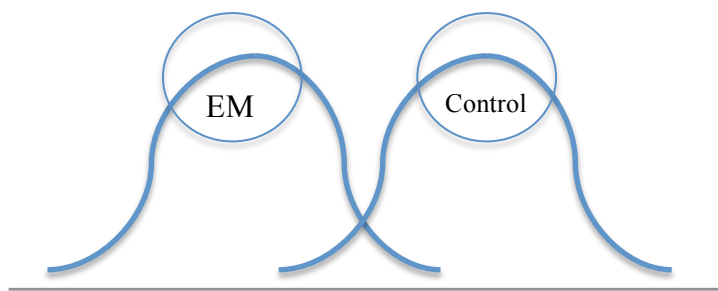
Variables cognitivas

Rendimiento cognitivo en comparación con el grupo control

Los resultados encontrados nos indican que los pacientes con EM presentan diferencias significativas con el grupo control en la mayoría de las funciones cognitivas evaluadas, ya sean de atención, velocidad de procesamiento, memoria, funciones

ejecutivas o habilidades visuoespaciales, aunque se encuentran dentro de los valores normativos en muchos de los subtest. Así, el rendimiento cognitivo general del grupo de pacientes es más bajo, sin ser patológico, que el del grupo control. Una posible explicación es debido al nivel cultural de los pacientes y su relación con el concepto de “reserva cognitiva” -la capacidad cognitiva e intelectual que una persona ha acumulado durante su vida, mediante experiencias enriquecedoras, culturales, educativas, hobbies, etc. Esta capacidad hace que el cerebro intente compensar activamente a la histopatología. Un nivel cultural/educativo alto conlleva a una alta reserva cognitiva y actúa como un factor protector contra enfermedades neurológicas y el envejecimiento (Stern, 2002; Sumowski & Leavitt, 2013). La mayoría de nuestros pacientes presentaban un nivel educativo superior, lo que podría explicar puntuaciones disminuidas y no patológicas en muchos de los test aplicados. Por otro lado, la diferencia significativa hallada entre ambos grupos en muchos de los test utilizados, se puede explicar por un alto rendimiento del grupo control (estos se sitúan por encima de la media de los test cognitivos), que puede deberse al efecto Flynn de los test utilizados - el fenómeno de las ganancias generacionales de inteligencia-. Según este fenómeno, las puntuaciones en los test de inteligencia aumentan con el paso de los años (3 puntos por año), este es mayor con los test no-verbales (principalmente con matrices) y en edades menores; se explica por cambios ambientales tecnológicos y nutricionales, principalmente. (Trahan, Stuebing, Fletcher & Hiscock, 2014). Por tanto, en nuestra muestra, los pacientes se sitúan en torno a la media de la campana de Gauss, mientras que el grupo control en la cola, cuando deberían estar en la media, desplazando la curva. Esta explicación resalta la diferencia encontrada entre ambos grupos, haciendo más relevante la disminución de los pacientes en los test cognitivos (ver Figura VII-1).

Figura VII-1 Campana de Gauss grupo EM y control



Funciones ejecutivas y atención

Como sabemos, el término “funciones ejecutivas” hace referencia a un conjunto de funciones cuya misión primordial es la de organizar, planificar, dirigir y solucionar problemas. Siguiendo a Tirapu-Ustárriz y cols. (2002), éste término resulta “ambiguo, confuso y excesivamente genérico”. Además, existe una tendencia simplista a creer que el término refleja un sistema unitario, cuando realmente está compuesto por diferentes subsistemas interrelacionados de mayor complejidad. Por este motivo, resulta crucial reflejar a qué nos referimos cuando hablamos de alteración de las funciones ejecutivas en general, y en EM en particular, de manera que podamos abordar con exactitud los problemas subyacentes. En este sentido, nuestros resultados refuerzan, por un lado, la existencia de alteración de las FE en EM hallada por otros autores (Drew y cols., 2008; Peyser y cols., 1980; Rao y cols., 1991; Rao, 1995;), una frecuencia de alteración mayor de la sospechada hasta el momento, como la observada en otros estudios (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Drew y cols., 2008), y por otro, una mayor participación de algunos de sus componentes (Foong y cols., 1997).

En nuestro estudio hallamos que un alto porcentaje de nuestros pacientes ha mostrado déficit en al menos 3 test de FE (tres o más 85%, y 5 o más 71% de los pacientes). Hay una alta variabilidad en la prevalencia de disfunción ejecutiva en pacientes con EM entre los estudios, con rangos que van desde el 20% (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Ferreira, 2010) al 66-80% (Cerezo y cols., 2009; Drew y cols., 2008). Esta variabilidad se pueden explicar por diferencias en la metodología empleada (el número de test aplicados, la diferente consideración de alteración (punto de corte) en un test ± 1 ó ± 2 PZ, etc.), o por diferencias en la interpretación de los datos entre investigadores. En este sentido, cuando un paciente falla en la ejecución de un test, puede ser debido a varias causas: condiciones ambientales de la situación de evaluación, aspectos emocionales del paciente (depresión, ansiedad o fatiga), aspectos motivacionales (el grado de colaboración), así como déficit en una función cognitiva distinta a la que se pretende evaluar y que influye en la ejecución del test. Nosotros utilizamos un amplio número de test ejecutivos que miden diferentes subprocesos, consideramos los puntos de corte establecidos por cada autor, según las recomendaciones, así como minimizamos los posibles factores ambientales, afectivos y motivacionales con el fin de hallar una frecuencia real de la alteración de las FE.

Los test de FE donde el grupo de pacientes presentó una menor puntuación

fueron CTMT (61,2-76%), test de STROOP (PC 42,9%), test de clasificación de cartas Wisconsin (% errores 30,3%; aprender a aprender 27,3%). Estos test se relacionan con flexibilidad cognitiva, inhibición de una respuesta automática, conceptualización, pensamiento clasificatorio y categorización. Los resultados obtenidos van en la línea de algunos trabajos previos donde se han encontrado una pobre ejecución en tareas que evalúan categorización, flexibilidad mental, planificación y razonamiento abstracto o conductual, medidas con el test de clasificación de tarjetas Wisconsin, cubos de Grassi o la torre de Hanoi (Heaton y cols., 1985; Peyser y cols., 1980; Rao y cols., 1991; Rao, 1995; Reitan y cols., 1971)

En nuestro trabajo planteamos como hipótesis una probable afectación de la flexibilidad cognitiva y la inhibición de respuesta. Los resultados obtenidos nos permiten confirmar esta hipótesis. El modelo de partida que mejor explica estos hallazgos es el modelo del *sistema atencional supervisor* (SAS) descrito por Norman y Shallice (1986), las funciones del SAS se ven afectadas en estos pacientes, de manera que presentan dificultades al modular el programador de competición; este se activa cuando la selección de acciones rutinarias no es apropiada a una situación concreta. Los pacientes muestran síntomas como rigidez de conducta, perseveración, distraibilidad o inhibición. Sin embargo, también hemos hallado una alteración en la conceptualización-categorización, resultado que no esperábamos hallar como un factor principal, aunque tampoco extraña, debido a los resultados encontrados por otros autores previamente (Beatty y cols., 1989; Parmenter y cols., 2007; Santiago y cols., 2007).

En cuanto a la valoración de la conducta, el Cuestionario DEX, perteneciente a la Batería “Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome”, es un cuestionario que valora cambios emocionales y de personalidad, motivacionales, comportamentales y cognitivos, que haya podido observar el paciente y un familiar/cuidador. El cuestionario compara las respuestas en dos versiones, una para ser rellenada por el propio paciente, y otra por un familiar o informador fiable que tenga contacto diario con el paciente. Las puntuaciones obtenidas con el informador se consideran más válidas que las obtenidas por el propio sujeto, teniendo en consideración la pobre conciencia del déficit típica de pacientes con lesiones prefrontales (Burgess y cols., 1998; Wilson y cols., 1996). El DEX ha mostrado capacidad para predecir respuestas impulsivas (Hinson, Jameson & Whitney, 2003). Las puntuaciones obtenidas en el DEX en nuestros sujetos, muestran que ni los pacientes ni los familiares tienen quejas subjetivas del deterioro en funciones ejecutivas, dato consistente con la pobre correlación hallada

entre ambas partes del cuestionario y los test cognitivos. Este resultado puede considerarse como una evidencia indirecta de la falta de conciencia de la propia enfermedad, probablemente debido al daño prefrontal como se ha sugerido en otros estudios (Bennett & Hacker 2005; Burgess y cols., 1998; Hinson y cols., 2003; Randolph y cols., 2001). Nuestros resultados contrastan con los hallazgos de Smith & Arnett (2010); estas diferencias se pueden explicar por varios motivos: una menor discapacidad física y una menor duración de la enfermedad en nuestros pacientes (EDSS 2,7 comparado con 4,5; duración de la enfermedad en años 9,94 comparado con 14,87), porque el proceso implicado es diferente (flexibilidad cognitiva, inhibición y conceptualización) y también por el bajo grado de disfunción ejecutiva observado en nuestra muestra (disfunción ejecutiva leve). La alta correlación encontrada con los cuestionarios de depresión y ansiedad sugiere, al igual que otros autores, que la percepción subjetiva de déficit cognitivo podría ser debido en gran parte a diferencias en el estado de ánimo, la mala salud y ciertas características de personalidad, que también influyen en la percepción del familiar (Chan, 2001; Gerstorf, Siedlecki, Tucker-Drob & Salthouse, 2008). Finalmente, no se han obtenido diferencias significativas entre el cuestionario del familiar y el del propio paciente, lo que indica que ambos presentan una valoración subjetiva similar de los déficits en FE. Este cuestionario hasta cierto punto contribuye a un mejor entendimiento del impacto en las actividades de la vida cotidiana, sin embargo, no es una escala específica y sólo muestra una modesta validez ecológica para este propósito (Odhuba, van den Broek & Johns, 2005). En nuestra muestra, como hemos señalado previamente, el cuestionario DEX no ha mostrado puntuaciones significativas en ninguna versión, ni la autovaloración ni la parte del familiar/cuidador. La ausencia casi completa de quejas, ya sea del familiar/cuidador o del propio paciente, sugiere un bajo impacto en las actividades de la vida cotidiana. Posibles explicaciones son: una alteración física y cognitiva leve, el uso espontáneo de estrategias compensatorias y/o una pobre conciencia del déficit. En este sentido, la implicación de la alteración cognitiva leve en las actividades diarias, probablemente sea más evidente en actividades ocupacionales, donde se requiere un mayor uso de recursos cognitivos. Y esto va a depender principalmente de la actividad/ocupación de cada individuo en particular y por tanto se debería valorar individualmente.

Un proceso íntimamente ligado a las FE es la atención selectiva visual, donde también encontramos un alto porcentaje de pacientes con una pobre ejecución (56%). El

73,5% falló en la ejecución de test relacionados con la atención selectiva visual y velocidad de procesamiento (CTMT 1, CTMT 2 y CTMT 3). Las alteraciones en procesos atencionales frecuentemente halladas en EM se deben a procesos atencionales de tipo complejo que requieren de un mayor uso de recursos cognitivos, como la atención selectiva, la atención alternante y la atención dividida, aunque también se ha encontrado un bajo rendimiento en tareas de vigilancia y en la preparación a la respuesta, sin embargo, estos trabajos son escasos y contradictorios (Balsimelli y cols., 2007; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Macniven y cols., 2008).

Velocidad de procesamiento

En cuanto a la velocidad de procesamiento de la información (VPI), el 30% de la muestra mostró alteración en este proceso valorado mediante la prueba de clave de números (WAIS-III) equivalente al Symbol Digit Modalities Test (SDMT). El SDMT es uno de los test más utilizados en EM como prueba de screening sensible para detectar problemas cognitivos y está incorporado en baterías de tests específicas para EM como la Batería de Rao. Este test, junto con el PASAT, es uno de los más recomendados en la evaluación cognitiva en estos pacientes (Possa, 2010). El porcentaje de pacientes con un rendimiento alterado en este tests, según Akbar y cols. (2011) es del 29-37%, similar al encontrado en nuestra muestra (clave de números 30%).

En términos conceptuales, la VPI ha sido considerada como un subproceso de las FE, por ejemplo, Anderson (2002) lo considera uno de los cuatro factores en su modelo de las FE. Es un proceso que predice la automaticidad, la fluidez y la variabilidad del rendimiento cognitivo en una amplia variedad de tareas (Salthouse, 2005), entre estas las de control ejecutivo, tareas simples, tiempo-dependientes y sujetas a las diferencias individuales. El rendimiento de nuestros pacientes en VPI y en otros test de control ejecutivo utilizados, debe verse como un continuo, de manera que cuando las demandas de control ejecutivo son bajas (como clave de números) los pacientes con EM muestran mayor eficacia y mayor rapidez, y a medida que la dificultad aumenta, y hay más implicación del control ejecutivo, se observa mayor dificultad (como en el CTMT).

Memoria y Aprendizaje

El 41% de la muestra presentaba alteración en tres o más test de memoria y aprendizaje y el 23% en cinco o más. Esta proporción hallada coincide con otros

estudios donde encuentran una gran afectación de la memoria en EM, con una proporción de entre el 30-70% (Beatty & Monson 1991; Brassington & Marsh, 1998; Dimond y cols., 1997; Tinnefeld y cols., 2005). Para la mayoría de los autores esta función junto con la velocidad de procesamiento son las funciones más alteradas en EM, sin embargo, nuestros datos no siguen esta línea. Esto puede explicarse por un déficit en otros procesos cognitivos (atención y FE) que influye en el rendimiento de los test de memoria. Por ejemplo, un fallo en atención y funciones ejecutivas dificultaría el proceso de codificación de una tarea de memoria, obteniendo una puntuación significativamente disminuida en test de memoria. Se reconoce que los déficits de memoria relacionados con las disfunciones ejecutivas no guardan tanta relación con el contenido, sino con las estrategias utilizadas. En este sentido, muchos trabajos se han centrado en la relación del daño cerebral prefrontal con las dificultades de memoria, como la memoria de trabajo, la amnesia de la fuente, la memoria prospectiva o la metamemoria (Tirapu-Ustárrroz & Muñoz-Céspedes, 2005). Hay trabajos que han hallado dificultades en memoria prospectiva en pacientes con EM, tanto a la hora de recordar lo que se proponían hacer como en el uso de mnemotecnias para recordar qué tienen o quieren hacer, aspectos en los que están muy implicadas las funciones ejecutivas (Achiron y cols., 2005; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Kardiasmenos, Clawson, Wilken & Wallin, 2008). Otros trabajos, han abordado la metamemoria en EM. La metamemoria se refiere al conocimiento de la propia capacidad de memoria. Ésta puede verse perjudicada debido al deterioro en otros dominios cognitivos, además de la memoria. Un ejemplo es el estudio de Randolph y cols. (2001), con una muestra de 55 pacientes de EM sugirieron que las quejas subjetivas de memoria de los pacientes reflejaban dificultades en otros dominios cognitivos como las funciones ejecutivas o la atención, además de la memoria.

En el aprendizaje verbal de listas de palabras, mediante el TAVEC (versión española del CVLT), destacó un alto sesgo de respuesta, con alto número de perseveraciones, bajo número de elementos recordados en el primer ensayo y bajo número de elementos recordados en el recuerdo con claves a corto y largo plazo, lo que sugiere que los déficits de memoria se deben a un fallo en el procesador central de tipo organizativo, que dificulta el proceso de codificación y de recuperación de la información. Este hallazgo se puede explicar por el concepto de “memoria activa” citado por Goldberg (2001), quien establece la implicación e importancia del córtex prefrontal en la memoria. Según este concepto la memoria la utilizamos para recordar

cosas con el fin de resolver problemas, es decir, el sujeto decide en qué momento hay que recuperar una información, decisión guiada e influenciada por las funciones ejecutivas (Cerezo y cols., 2009; Fuster, 1997; Goldberg, 2001; Goldman-Rakic & Selemon, 1997).

Habilidades visuoespaciales y visuoesconstructivas

Sólo un 18% falló en habilidades visuoespaciales y visuoesconstructivas, mediante el test de cubos del WAIS-III. La alteración de las habilidades visuoespaciales y visuoesconstructivas según los estudios es escasa. Sin embargo, Veugles y cols. (2000) han abordado estas capacidades en profundidad, con una amplia batería de test que miden estas funciones, encontrando una prevalencia mayor; el 26% de sus pacientes presentaban déficits en la resolución espacial y temporal. Interpretan sus datos como el resultado de lesiones focales en las vías visuales parvocelular y magnocelular.

Sensibilidad de los test ejecutivos

En cuanto a la sensibilidad de los test cognitivos, el test más sensible para detectar alteración cognitiva en nuestros pacientes ha sido el Comprehensive Trail Making Test (CTMT), con una puntuación del 83,5% (especificidad de 70,4%). En segundo lugar, hallamos una sensibilidad del 77,2% (especificidad de 68,4%) en la prueba de clave de números (WAIS-III), equivalente al SDMT. El punto de corte a partir del cual comienza una buena sensibilidad en el CTMT es de 41. El CTMT es una tarea tiempo-dependiente y por tanto la integridad de la velocidad de procesamiento es fundamental para su correcta ejecución. Por este motivo consideramos necesario analizar la influencia de la velocidad de procesamiento y comparar el rendimiento entre ambos test (clave de números y CTMT). Una correlación positiva entre ambos, así como una diferencia considerable entre el porcentaje de fracaso (clave de números 30% frente a 61-76% del CTMT) sugiere que ambos tests están relacionados y que parte del rendimiento obtenido en el CTMT, pero no todo, se puede explicar por la influencia de la velocidad de procesamiento. Sin embargo, hay otros procesos fundamentales y necesarios para poder llevar a cabo esta tarea (flexibilidad cognitiva, atención e inhibición) que están afectados en nuestros pacientes.

Algunos estudios han mostrado que el SDMT es sensible para detectar problemas cognitivos en EM, hallando una sensibilidad de 67-71% y una especificidad de 84-95% según la prueba sea en papel o en ordenador (Akbar y cols., 2011). En

nuestra muestra hallamos una mejor sensibilidad tanto para el equivalente al SDMT utilizado (clave de números) como para el CTMT, siendo mayor ésta última. Como se ha señalado, el CTMT es una reciente adaptación del Trail Making Test (TMT), útil en la evaluación del deterioro cognitivo secundario a enfermedades del sistema nervioso central. En particular fue diseñada para evaluar de manera extensa el funcionamiento del lóbulo frontal a través de la inclusión de tareas relacionadas con la inhibición, la alternancia y la capacidad de cambio flexible (Reynolds, 2002). Parece lógico pensar que si un elevado porcentaje de pacientes de nuestra muestra falla en funciones ejecutivas y atencionales, este test que mide ambas funciones, muestre una buena sensibilidad para la alteración cognitiva en EM. El CTMT es una prueba que se ha utilizado en una gran variedad de poblaciones y ha demostrado ser uno de los test más sensibles para detectar daño cerebral en niños, adolescentes y adultos, desde su desarrollo en la década de 1930, y sigue siendo ampliamente utilizado en contextos clínicos y de investigación (Allen, Haderlie, Kazakov & Mayfield, 2009). Por otro lado, no hay estudios del CTMT en poblaciones de EM hasta la fecha, y tan sólo una decena de estudios cognitivos en EM han utilizado su antecesor el TMT. Resultaría interesante utilizar este test en la práctica clínica habitual para detectar alteración cognitiva en EM en fases iniciales de la enfermedad y con nivel de discapacidad física y funcional baja.

Variables clínicas

Una variable muy relacionada con el deterioro cognitivo en EM es el curso clínico de la enfermedad. Diferentes estudios han mostrado una mayor frecuencia de afectación cognitiva y severidad en formas progresivas, fundamentalmente secundarias progresivas, que en recurrente-remitente (Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca & Diamond, 2001; Schulz y cols., 2006), sin embargo estos autores se han centrado principalmente en los procesos de memoria, aprendizaje y velocidad de procesamiento. En nuestra muestra encontramos que hay diferencias significativas entre los grupos EMRR, EMP y control no sólo en tests de velocidad de procesamiento, memoria y aprendizaje, sino también en test de atención y funciones ejecutivas. En contraste, Drew y cols. (2008) en su serie de 95 pacientes no encontró relación entre la disfunción ejecutiva y el curso clínico de la enfermedad, pero sí en pacientes con un nivel de discapacidad que generalmente indica fases progresivas (EDSS > 4,5). En relación al curso clínico y los procesos de atención y flexibilidad cognitiva, encontramos diferencias significativas entre cada uno de los grupos (EMRR, EMP y control), donde el grupo control se

encontraba por encima del punto de corte y los grupos EMRR y EMP por debajo, siendo significativamente más bajo el rendimiento en el grupo EMP. Esto sugiere que en fases progresivas hay una mayor afectación de la atención y la flexibilidad cognitiva.

En cuanto al nivel de discapacidad física y funcional, en nuestros pacientes un alto nivel de discapacidad (EDSS) se asoció con un peor rendimiento sólo en procesos específicos como flexibilidad cognitiva e inhibición (CTMT). Por otro lado, en relación al tiempo de evolución de la enfermedad, un mayor tiempo de evolución se asoció con un peor aprendizaje de los errores (WCST aprender a aprender). Se sabe que no hay una relación clara entre el nivel de discapacidad física y funcional (EDSS), el tiempo de evolución de la enfermedad, y la alteración cognitiva en EM. Sin embargo, en una revisión y meta-análisis con 57 estudios de alteración cognitiva en EM, Prakash y cols. (2008) observaron que, aunque en un primer análisis no encontraron relación entre el EDSS o el tiempo de evolución de la enfermedad y la alteración cognitiva en EM, el análisis específico de cada proceso cognitivo por separado, señaló que los pacientes con una puntuación EDSS de ≥ 4 y una duración de la enfermedad de más de 10 años, realizaban peor las tareas de memoria y aprendizaje. Sugieren que cuando se hace un promedio de diferentes procesos cognitivos, el EDSS o el tiempo de evolución de la enfermedad, no muestran impacto, sin embargo, sí se analiza por separado, se observa relación la memoria y el aprendizaje. Concluyen que la progresión de la discapacidad en la EM es más bien divergente. En relación con las FE y su relación con las variables clínicas, tampoco hay consenso entre los estudios; algunos autores encuentran una relación con la edad de inicio de la enfermedad, otros con la discapacidad física y funcional, tiempo de evolución, etc. Recientemente Hankomäki y cols. (2014) han sugerido tanto una preservación del funcionamiento cognitivo general como un deterioro progresivo en velocidad de procesamiento y atención dividida en etapas iniciales de la enfermedad. Esta variabilidad entre los estudios se puede explicar por diferencias en la selección de los pacientes, en la metodología empleada, etc.

En resumen, nuestros datos son interesantes por dos motivos: por un lado, parece que las fases progresivas muestran un peor rendimiento en test cognitivos de diferentes procesos cognitivos; y por otro, los procesos alterados varían, hay mayor afectación de las funciones ejecutivas y la atención en el grupo EMRR, y una afectación más homogénea y difusa en el grupo EMP, por tanto en este último hay mayor alteración en velocidad de procesamiento y memoria que en el grupo EMRR. Por otro lado, y haciendo alusión a las funciones ejecutivas, parece que siguen siendo la función

cognitiva que más se altera en los pacientes de nuestra muestra en ambos grupos, aunque con mayor afectación o gravedad en formas EMP y con mayor representación con respecto al resto de procesos cognitivos, en formas EMRR. En cuanto a nivel de discapacidad (EDSS) se ha relacionado más con las variables cognitivas que el tiempo de evolución de la enfermedad y la relación más fuerte se encontró entre velocidad de procesamiento y discapacidad. Por otro lado, la atención y flexibilidad cognitiva han mostrado menor relación con el EDSS y el tiempo de evolución, lo que indica que la atención y las funciones ejecutivas guardan menos relación con la discapacidad física y funcional y el tiempo de evolución de la enfermedad, que la velocidad de procesamiento.

Calidad de vida

Finalmente, los resultados del cuestionario de calidad de vida (EBIQ) muestran una diferencia significativa entre la parte de autovaloración y la parte del familiar/cuidador, con menor puntuación en esta última. Las áreas con puntuaciones más elevadas fueron motivacional, cognitiva y depresión, en el cuestionario rellenado por el propio paciente, y el área cognitiva, depresión y somática, en el cuestionario rellenado por el familiar/cuidador. Más concretamente, se hallaron relaciones significativas entre diferentes test cognitivos y el EBIQ-autovaloración. Los test cognitivos que mejor se relacionaron fueron Semejanzas (WAIS-III), WCST y Stroop test. Sin embargo, se obtuvo una escasa relación entre los test cognitivos y el EBIQ-familiar/cuidador. El EBIQ es un cuestionario que fue creado por Teasdale y cols. (1997) para determinar el bienestar después de una lesión cerebral, esto es, la experiencia subjetiva de las dificultades cognitivas, emocionales y sociales que sufren las personas con lesión cerebral. Los estudios han mostrado que es una medida clínicamente fiable para determinar el bienestar subjetivo de las personas con lesiones cerebrales y para evaluar el cambio de las preocupaciones subjetivas de los pacientes en el tiempo. Nuestros resultados nos indican que los familiares perciben mayor bienestar subjetivo que el propio paciente y los síntomas predominantes que observan en el paciente son principalmente de tipo somático. Por otro lado, los pacientes se autoperciben con un peor “bienestar subjetivo”, relacionado con síntomas cognitivos, depresión y motivación, de manera que estos influyen en su actividad diaria y sus relaciones sociales. Un dato importante es que no hubo relación con el grado de discapacidad física y funcional (EDSS), lo que sugiere que los síntomas cognitivos y

depresivos son los que producen peor malestar en los pacientes, y dentro del aspecto cognitivo, el dominio predominante que muestra un peor malestar son las funciones ejecutivas.

Limitaciones del estudio, implicaciones clínicas y perspectivas de futuro

En cuanto a las limitaciones del estudio, en primer lugar señalar una “N” limitada tanto en el grupo de pacientes como en el grupo control, lo que no permite generalizar y sacar conclusiones definitivas. Tampoco podemos generalizar nuestros resultados sobre los procesos específicos ejecutivos que se ven afectados en EM, a otras formas clínicas, puesto que la mayoría de nuestros sujetos presentaban formas EMRR. Lo mismo ocurre con el nivel de discapacidad física y funcional (EDSS), nuestra muestra está representada por discapacidad leve-moderada, y no se puede extrapolar los resultados a los casos con una discapacidad mayor.

En base a la toda la literatura expuesta y a la tendencia actual de estudiar subprocesos cognitivos específicos, una potencial limitación es no haber valorado procesos como la toma de decisiones, de manera que queda “incompleto” el número y tipo de subprocesos ejecutivos que se ven alterados en EM.

Las limitaciones expuestas reclaman la necesidad de hacer nuevos estudios en los que el grupo experimental y control sea más amplio en número y más variado (de cara a ser más representativo de la población general normal y con EM); de estudiar los subprocesos ejecutivos en su totalidad, incluyendo aquellos como la toma de decisiones; de replicar el estudio en muestras de pacientes con diferentes formas clínicas y diferentes grados de discapacidad física y funcional, de manera que podamos obtener información de la “historia natural” de la disfunción ejecutiva en EM; y de estudiar las FE con técnicas de neuroimagen (anatómica y funcional) para poder establecer las estructuras, conexiones y circuitos más implicados en la disfunción cognitiva en EM.

La buena sensibilidad hallada en el CTMT para detectar disfunción ejecutiva en nuestra muestra, tiene implicaciones prácticas importantes. En este test participan diferentes procesos como la VPI, la inhibición y la flexibilidad para el cambio, funciones que hemos visto que se alteran frecuentemente en estos pacientes. Por otro lado, es un test sencillo de pasar, rápido y de bajo coste. Lo que indica que puede llegar a ser una herramienta útil y eficaz en la práctica clínica para la detección precoz de síntomas cognitivos de la EM con bajo grado de discapacidad y cuya destreza grafomotora sea adecuada. La detección precoz de estos síntomas disejecutivos y su

posible repercusión en las actividades complejas y ocupacionales de los pacientes con EM, es fundamental para: 1) establecer programas de rehabilitación cognitiva y estrategias compensatorias que ayuden a estos pacientes a mejorar su calidad de vida; 2) prevenir de forma proactiva el decline cognitivo que pueda conllevar. No debemos olvidar que la EM es una enfermedad de adultos jóvenes cuyo inicio se sitúa entre los 20-40 años, edad a la que las personas desarrollan y llevan a cabo hitos académicos, profesionales y familiares importantes para su vida. La idea más actual sobre la “reserva cognitiva” establece que experiencias enriquecedoras de la vida (culturales y educativas), protegen contra el deterioro cognitivo del envejecimiento y la enfermedad neurológica, probablemente debido a la mayor capacidad y eficiencia de las redes neurales (Stern, 2002; Sumowski & Leavitt, 2013). Por este motivo es fundamental intervenir en esta población de adultos jóvenes lo antes posible, incluso en estados “pre-deterioro cognitivo”, para prevenir un posible futuro decline cognitivo (Sumowski y cols., 2013; Sumowski, 2015).

CAPÍTULO 8:

CONCLUSIONES

VIII CONCLUSIONES

A continuación se van a exponer las conclusiones finales de este estudio:

1. El grupo de pacientes con EM ha mostrado puntuaciones inferiores, con respecto al grupo control, en la mayoría las pruebas cognitivas cognitivas en general, y en FE en particular.
2. Las FE es las función más afectada en nuestra muestra. Seguido de memoria, velocidad de procesamiento de la información y habilidades visuoespaciales.
3. En EM no se afectan las FE de forma general sino subprocesos específicos: “flexibilidad cognitiva”, “inhibición” y “conceptualización” (en EMRR con grado de discapacidad de leve a moderada -EDSS medio de 2.7-).
4. El Comprehensive Trail Making Test ha sido el test más sensible para detectar FE.
5. El curso clínico de la enfermedad influye en la afectación cognitiva, siendo los grupos progresivos los más afectados.
6. El tiempo de evolución mostró relación con los test cognitivos, aunque en menor medida, que el grado de discapacidad física.
7. El grado de discapacidad física (EDSS) ha mostrado relación con las variables cognitivas, y la relación más fuerte se ha hallado con la velocidad de procesamiento de la información.
8. Los síntomas cognitivos (de FE) y depresivos producen mayor malestar subjetivo en nuestros pacientes que la discapacidad física. Los familiares/cuidadores perciben menos malestar subjetivo que el propio paciente y los síntomas predominantes que describen son los somáticos.

REFERENCIAS

REFERENCIAS:

- Abraira, V., Alvarez-Cermeño, J., Arroyo, R., Cámara, C., Casanova, B., Cubillo, S. y cols. (2011). Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice. *J Immunol Methods*, 31;371(1-2), 170-3.
- Achiron, A., Polliack, M., Rao, S.M., Barak, Y., Lavie M, Appelboim, N. & Harel Y. (2005). Cognitive patterns and progression in multiple sclerosis: construction and validation of percentile curves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(5), 744-9.
- Achiron, A., Ziv, I., Djaldetti, R., Goldberg, H., Kuritzky, A. & Melamed, E. (1992). Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations. *Neurology*, 42(11), 2195-7.
- Akbar, N., Honarmand, K., Kou, N. & Feinstein, A. (2011). Validity of a computerized version of the symbol digit modalities test in multiple sclerosis. *J Neurol*, 258(3), 373-9.
- Aladro, Y., Alemani, M., Conde, M. y Araña, V. (2004). Prevalencia e incidencia de la esclerosis múltiple en España. Timely Topics In Medicine- Neurología (HYPERLINK "http://www.prous.com/ttmneurologia") septiembre 2004 (Esclerosis múltiple artículos).
- Allen, D., Haderlie, M., Kazakov, D. and Mayfield, J. (2009). Construct and criterion validity of the comprehensive trail making test in children and adolescents with traumatic brain injury. *Child Neuropsychol*, 15: 543-553.
- Álvarez-Cermeño, R. Arroyo, T. Arbizu, C. de Andrés, R. Blasco, B. Casanova, F. Coret, O. Fernández, A. García-Merino, M.A. Hernández, G. Izquierdo, J. Matías- Guiu, J.M. Prieto y A. Rodríguez-Antigüedad. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple. Comité Ad-hoc del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología. Prous Science, S.A. Barcelona, España. 2007.
- Amato, M.P., Poziani, G., Siracusa, G. and Sorbi, S. (2001). "Cognitive dysfunction in early-onset Multiple Sclerosis: a reappraisal after 10 years". *Arch Neurol* 58 (10):1602-6.
- Amato, M.P., Zipoli, V., Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 245(1-2):41-46
- Aminoff, M. and Ochs, A. (1981). Pattern-onset visual evoked potentials in suspected multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 44(7): 608-14.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol*, 8(2), 71-82.
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function during childhood. *Child Neuropsychol* 8 (2), 71- 82.
- Arango-Lasprilla, J.C., De Luca, J. y Chiaravalloti, G. (2007). El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*, 19: 1-6.
- Archibald, C.J.& Fisk, J.D. (2000). Information processing efficiency in patients with

- multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(5), 686-701.
- Arnett, P. (2010). Does cognitive reserve apply to multiple sclerosis? *Neurology*, 74(24), 1934-5.
- Arnett, P. & Forn, C. (2007). Neuropsychological evaluation in multiple sclerosis. *Rev Neurol*, 44(3), 166-72.
- Arnett, P., Rao, S., Grafman, J., Bernardin, L., Luchetta, T., Binder, J. and Lobeck, L. (1997). Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology*. 11(4):535-44.
- Arnett, P.A., Rao, S.M., Hussain, M., Swanson, S.J. & Hammeke, T.A. (1996). Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology*, 47(2), 576-8.
- Ascheiro, A. y Munger, K. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 61: 288-299.
- Ascheiro, A. y Munger, K. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 61: 504-513.
- Aymerich, M., Guillamón, I., Perkal, H., Nos, C., Porcel, J., Berra, S., Rajmil, L. Y Montalbán, X. (2006). Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients. *Neurologia*. 21(4):181-7.
- Baddeley, A.D & Hitch, G.J. L. (1974). Working Memory, In G.A. Bower (Ed.), *The Psychology of learning and motivation: advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47-89), New York: Academic Press.
- Baddeley, A.D. (2000). The phonological loop and the irrelevant speech effect: some comments on Neath (2000). *Psychon Bull Rev*, 7(3), 544-9.
- Bagert, B., Complair, P., and Bourdette, D. (2002). "Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: Natural History, Pathophysiology and Management". *CNS Drugs*, 16 (7): 445-455.
- Balsimelli, S., Mendes, M.F., Bertolucci, P.H. y Tilbery, C.P. (2007). Attention impairment associated with relapsing-remitting multiple sclerosis patients with mild incapacity. *Arq Neuropsiquiatr*. 65(2A):262-7.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1), 65-94.
- Barton, R.A. y Venditti, C. (2013). Human frontal lobes are not relatively large. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28;110(22):9001-6.
- Barwood, C.H. y Murdoch, B.E. (2013). Language abilities of patients with primary progressive multiple sclerosis: A preliminary group and case investigation. *Int J Speech Lang Pathol*. 4.
- Basso, M., Shields, I., Lowery, N., Ghormley, C., Combs, D., Arnett, P. and Johnson, J. (2008). Self-reported executive dysfunction, neuropsychological impairment, and functional

- outcomes in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 30(8):920-30.
- Beatty, W., Goodkin, D., Beatty, P. and Monson, M. (1989). Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Brain Cognition*. 11, 73-86.
- Beatty, W., Goodkin, D., Monson, N. & Beatty, P. (1989). Cognitive disturbances in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 46(10), 1113-9.
- Beatty, W.W. & Monson, N. (1991). Metamemory in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 13(2), 309-27.
- Beatty, W.W., Wilbanks, S.L., Blanco, C.R., Hames, K.A., Tivis, R. & Paul, R.H. (1996). Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 18(1), 56-62.
- Beck, A.T. y Beamesderfer, A. (1974). Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 7(0):151-69.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JP, Tzoulaki I. (2015). Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses *Lancet Neurol*. 14(3):263-73.
- Benedet, M. and Alejandre, M. (1998). TAVEC: Test de aprendizaje verbal España-Complutense. Madrid: TEA Ediciones.
- Bennett, M.R., Hacker, P.M. (2005). Emotion and cortical-subcortical function: conceptual developments. *Prog Neurobiol*, 75(1), 29-52.
- Berg, D., Mäurer, M., Warmuth-Metz, M., Rieckmann, P. and Becker, G. (2000). The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 57(9):1289-92.
- Bergendal, G., Fredrikson, S., y Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8 year old longitudinal study. *Eur. Neurol*. 57, 193–202.
- Brassington, J.C. & Marsh, N.V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev*, 8(2), 43-77.
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., Perf, M.L., Leininger, M., Taillemite, L., Dillier, C., Pittion, S., Spitz, E. y Debouverie, M. (2013). Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis. *Neurol Res*. 35(8):867-72.
- Brito, M. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*, 68(4), 632-641.
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: JA Barth.
- Bryan, K. (2006). *Neuropsicología Humana*. 5ª Edición. Madrid: Panamericana.

- Burgess, P.W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H. & Wilson, B.A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsychol Soc*, 4(6), 547-58.
- Burton, E., Kenny, R., O'Brien, J., Stephens, S., Bradbury, M., Rowan, E., Kalaria, R., Firbank, M., Wesnes, K. and Ballard, C. (2004). White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients. *Stroke*. 35(6), 1270-5.
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis--an overview. *J Neurol*. 253 Suppl 1:110-5.
- Chan, R.C. (2001). Dysexecutive symptoms among a non-clinical sample: a study with the use of the Dysexecutive Questionnaire. *Br J Psychol*, 92(3), 551-65.
- Cella, D.F., Dineen, K., Arnason, B., Reder, A., Webster, K.A., karabatsos, G., Chang, C., Lloyd, S., Steward, J. y Stefoski, D. (1996). Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology*. 47(1):129-39.
- Cerezo García, M., Martín Plasencia, P. & Aladro Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 131(5), 313-20.
- Cerezo García, M., Martín Plasencia, P., Aladro Benito, Y., Balseiro Gómez, J.J. & Rueda Marcos, A. (2009). Executive function and memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psicothema*, 21(3), 416-20.
- Charcot, J. (1868). Histologie de la sclérose em plaques. *Gazette hôpitaux* 41: 554, 557-558, 566.
- Chiaravalloti, N. and DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lanl. cet Neurol*, 7:1139-1151.
- Colosimo, M., Amatruda, A. and Cioffi, R. (1992). Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: an overview. *Ital J Neurol Sci*. 3(9 Suppl 14):113-23.
- Comi, G., Martinelli, V., Locatelli, T., Leocani, L. and Medaglini, S. (1998). Neurophysiological and cognitive markers of disease evolution in multiple sclerosis. *Mult Scler.*, 4 (3): 260-5.
- Compston, A., Confavreux, C., Lassman, H., McDonald, I., Miller, D., Noseworthy, J., ... Wekerle, H. (2007). *McAlpine's Multiple Sclerosis* (4th Edition). Ed: Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (Pa).
- Compston, A., Lssmann, H., and McDonald, I. (2007). The story of Multiple Sclerosis. En Compston, A., Confavreux, C., Lassman, H., McDonald, I., Miller, D., Noseworthy, J., Smithe, K. and Wekerle, H. *McAlpine's Multiple Sclerosis* (pp 3-68). fourth Edition. Ed: Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (Pa).
- Conde, V. & Useros, E. (1975). Adaptación castellana de la Escala de Evaluación Conductual para la Depresión de Beck. *Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am Lat*, 12, 217-236.
- Cook, S.D. (2001). *Handbook of Multiple Sclerosis* (3rd Edition). Ed: CRC Press, New York

- (NY).
- Cruz-Gomez, J., Belenguer-Benavides, A., Gonzalez-Rosa, J.J., Simon-Gozalbo, A. & Forn, C. (2011). A critical analysis of neuroimaging studies in relation to cognitive performance in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol*, 53(6), 337-50.
- Cutter, G., Baier, M., Rudick, R., Cookfair, D., Fischer, J., Petkau, J., Syndulko, K., Weinshenker, B., Antel, J., Confavreux, C., Ellison, G., Lublin, F., Miller, A., Rao, S., Reingold, S., Thompson, A. and Willoughby, E. (1999). Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 122 (5):871-82.
- Damasio, A.R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1346), 1413-20.
- Damasio, A.R. (1998). Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res Brain Res Rev*, 26(2-3), 83-6.
- De la Cruz, M. (1997). Manual de test de clasificación de tarjetas Wisconsin: adaptación española. Madrid. TEA Ediciones. Original de Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc. 1981.
- De Rham B. (1984). A contribution to assessment in MS. Study of 100 situations of MS persons through Incapacity Status and Environmental Status and their scales scores. *Acta Neurol Scand*. 101:113-25.
- Degenhardt, A., Ramagopalan, S., Scalfari, A. and Ebers, G. (2009). Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 5(12):672-82.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Della Sala, S., Gray, C., Spinnler, H. & Trivelli, C. (1998). Frontal lobe functioning in man: the riddle revisited. *Arch Clin Neuropsychol*, 13(8), 663-82.
- Della Sala, S., Marchetti, C. & Spinnler, H. (1991). Right-sided anarchic (alien) hand: a longitudinal study. *Neuropsychologia*, 29(11), 1113-27.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S. and Johnson, S.. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*, 18, 56-62.
- DeLuca, J., Gaudino, E.A., Diamond, B.J., Christodoulou, C. & Engel, R.A. (1998). Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(3), 376-90.
- Demaree, H., DeLuca, J., Gaudino, E., Diamond, B. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 661-663.
- Demaree, H., Gaudino, E., DeLuca, J. & Ricker, J.H. (2000). Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(6), 865-73.

- Derakhshandi, H., Etemadifar, M., Feizi, A., Abtahi, S.H., Minagar, A., Abtahi, M.A., ...Tabrizi, N. (2013). Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial. *Acta Neurol Belg*, 113(3), 257-63.
- Di Majo, L., Bisceglia, M., Lanzillo, R., D'Angelo, V., Gorgoglione, L., Chiacchio, L. And Orefice, G. (2002). Aphasia as a rare presentation of monosymptomatic demyelinating disease: case report and review of the literature. *Neurol Sci* 23:79–82.
- Diamond, A. & Doar, B. (1989). The performance of human infants on a measure of frontal cortex function, the delayed response task. *Dev Psychobiol*, 22(3), 271-94.
- Diamond, B.J., DeLuca, J., Kim, H., Kelley & S.M. (1997). The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 19(1), 34-42.
- Diaz-Olavarrieta, C., Cummings, J.L., Velazquez, J. and Garcia de la Cadena, C. (1999). Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11, 51–57.
- Diem, R., Tschirne, A. and Bähr, M. (2003). Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci*, 10(1), 67-70.
- Doty, R., Li, C., Mannon, L. and Yousem, D. (1997). Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 336(26), 1918-9.
- Drew, M., Tippett, L.J., Starkey, N.J. & Isler, R.B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(1), 1-19.
- Duffy, J.D. & Campbell, J.J. (1994). The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6(4), 379-87.
- Duncan, J. (1986). Disorganization of behaviour after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology*, 2, 271–290.
- Dyment, D., Ebers, G. and Sadovnick, AD. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 3(2): 104-10.
- Eikelenboom MJ1, Killestein J, Kragt JJ, Uitdehaag BM, Polman CH. (2009). Gender differences in multiple sclerosis: cytokines and vitamin D. *J Neurol Sci*. 15;286(1-2):40-2.
- Engel, C., Greim, B., Zettl and U.K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *J Neurol*, 254(2), 30-34.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C. & Junqué, C. (1997). Attention: a complex cerebral function. *Rev Neurol*, 25(148), 1989-97.
- Farez, M.F., Crivelli, L., Leiguarda, R. y Correale, J. (2014). Decision-making impairment in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *BMJ Open*. 29;4(7):e004918.

- Feinstein, A. (2004). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Can J Psychiatry* 49: 157–163.
- Felten, D. and Shetty, A. (2010). *Netter Atlas de Neurociencia*. Barcelona: Elsevier Masson.
- Ferreira, M.L. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 68(4):632-41.
- Fields, R.D. (2008). White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci*, 31(7), 361-70.
- Fischer, J.S., LaRocca, N.G., Miller, D.M., Ritvo, P.G., Andrews, H. y Paty, D. (1999). Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler*, 5(4), 251-9.
- Fleming, J. and Fabry, Z. (2007). The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 61(2), 85-9.
- Fog T, Heltberg A, Kyhn K, Mellerup E, Raun NE, Zeeberg I. (1984). Evaluation of disability, incapacity and environmental status scales in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 101:77-86.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, D., Kartsounis, L., Thompson, A., Miller, D. and Ron, M. (1997). Executive function in multiple sclerosis - The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120, 15-26.
- Fredrikson, S. (2010). Clinical usefulness of cerebrospinal fluid evaluation. *Int MS J*, 17(1), 24-7.
- Freedman, M., Blumhardt, L., Brochet, B., Comi, G., Noseworthy, J., Sandberg-Wollheim, M. and Soelberg, S. (2002). International consensus statement on the use of disease-modifying agents in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 8(1):19-23.
- Fuster, J.M. (1993). Frontal lobes. *Curr Opin Neurobiol*, 3, 160-165.
- Fuster, J.M. (1997). The prefrontal cortex anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol*, 31(3-5), 373-85.
- Fuster, J.M. (2006). The cognit: a network model of cortical representation. *Int J Psychophysiol*, 60(2), 125-32.
- Galvao-Carmona, A., González-Rosa, J.J., Hidalgo-Muñoz, A.R., Páramo, D., Benítez, M.L., Izquierdo, G. y Vázquez-Marrufo, M. (2014). Disentangling the attention network test: behavioral, event related potentials, and neural source analyses. *Front Hum Neurosci*. 13;8:813.
- García Merino, A., Fernández, O., Montalbán, X., de Andrés, C. y Arbizu, T. (2010). Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. *Neurología*. 25(6):378-90.
- García-Merino, A., Fernández, O., Montalbán, X., de Andrés, C., Oreja-Guevara, C., Rodríguez-Antigüedad, A. & Arbizu, T.; Grupo de Consenso de la Sociedad Española

- de Neurología. (2013). Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. *Neurologia*. 28(6):375-8.
- García-Molina, A., Enseñat-Cantallops, A., Sánchez-Carrión, R., Roig-Rovira, T. (2009). Assessment of decision-making capacity in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Neurologia*. 24(2):94-7.
- Gaudino, E., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., Diamond, B. (2001). A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14(1), 32-44.
- Gerstorff, D., Siedlecki, K.L., Tucker-Drob, E.M. & Salthouse, T.A. (2008). Executive dysfunctions across adulthood: measurement properties and correlates of the DEX self-report questionnaire. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 15(4), 424-45.
- Gich J, Freixenet J, Garcia R, Vilanova JC, Genís D, Silva Y, Montalban X y Ramió-Torrentà L. (2015). A new cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis: the 'MS-line! Project'. *Mult Scler*. 21(10):1344-8.
- Giedd, J. (1999). Brain development, IX: human brain growth. *Am J Psychiatry*, 156(1), 4.
- Gilchrist, A.C. & Creed, F.H. (1994). Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*, 38(3), 193-201.
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy, S.C. & Kenworthy, L. (2000). Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychol*, 6(3), 235-8.
- Giorgio, A. and De Stefano, N. (2010). Cognition in multiple sclerosis: relevance of lesions, brain atrophy and proton MR spectroscopy. *Neurol Sci*. 31(Suppl 2):S245-8.
- Gladsjo, J., Shuman, C., Evans, J., Peavy, G., Miller, S. and Heaton, R. (1999). Norms for letter and category fluency: Demographic correlations for age, education, and ethnicity. *Assessment*, 6, 147-178.
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T.; Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives Study Group. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol*, 68(6), 855-64.
- Gogtay, N., Giedd, J., Lusk, L., Hayashi, K., Greenstein, D., Vaituzis, C., ... Thompson, P.M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood and early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 8274-8179.
- Goldberg, E. (2001). *The Executive Brain: Frontal Lobes and the Civilized Mind*. Oxford: Oxford University Press.
- Goldberg, E., Podell, K. and Lovell, M. (1994). Lateralization of frontal lobe functions and cognitive novelty. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 6(4):371-8.
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*.

- Chicago, IL: Stoelting Co. Traducción y baremación española por TEA Ediciones. Madrid.
- Goldman-Rakic, M.D. (1984). The frontal lobe: uncharted provinces of the brain. Ed: Elsevier Ltd. Cambridge CB2 1LA, UK.
- Goldman-Rakic, P.S. (1990). Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Prog Brain Res*, 85, 325-35.
- Goldman-Rakic, P.S. & Selemon, L.D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 23(3), 437-58.
- Gontkovsky, S. and Beatty, W. (2006). "Practical Methods for the clinical assessment of information processing speed". *Intern. J. Neuroscience* 116: 1317-1325.
- Goodin, D., Frohman, E., Garmany, G. Halper, J., Likosky, W., Lublin, F., Silberberg, D., Stuart, W. and van den Noort, S. (2002). Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 22;58(2):169-78.
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N. and DeLuca, J. (2005). The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*.11(2):203-12.
- Grant, D.A. y Berg, E.A.A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigel-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 404-411.
- Griffiths, S.Y., Yamamoto, A., Boudreau, V.G., Ross, L.K., Kozora, E. & Thornton, A.E. (2005). Memory interference in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*, 11, 737-746.
- Gronwall, D.M.A. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44, 367-373.
- Grossman, M., Robinson, K.M., Onishi, K., Thompson, H., Cohen, J. & D'Esposito, M. (1995). Sentence comprehension in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 92(4), 324-31.
- Haber, S. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 26: 317-330.
- Haber, S., Kunishio, K., Mizobuchi, M. and Lynd-Balta, E. (1995). The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia. *J Neurosci* 15: 4851-4867.
- Hafler, D., Compston, A., Sawcer, S., Lander, E., Daly, M., De Jager, P. et al. (2007). Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. NEJM* 9 (357): 851-862.
- Haines, D. (2004). *Principios de Neurociencia. Segunda edición*. Madrid: Elsevier Science.
- Handel, A., Williamson, A., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G. & Ramagopalan, S. (2001). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious

- mononucleosis. *PLoS One*, 1;5(9). pii: e12496.
- Hankomäki, E., Multanen, J., Kinnunen, E. & Hämäläinen, P. (2014). The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand*, 129(3), 184-91.
- Hanssen KT, Beiske AG, Landrø NI, Hofoss D y Hessen E. (2015). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand*. May 8.
- Heaton, R.K., Nelson, L.M., Thompson, D.S., Burks, J.S. & Franklin, G.M. (1985). Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol*, 53(1), 103-10.
- Hinson, J.M., Jameson, T.L. & Whitney, P. (2003). Impulsive decision making and working memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 29(2), 298-306.
- Huijbregts, S.C.J., Kalkers, N.F., De Sonneville, L.M.J., y cols. (2004). Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*, 63: 335-339.
- Hulst, H.E., Schoonheim, M.M., Van Geest, Q., Uitdehaag, B.M., Barkhof, F., Geurts, J.J. (2015). Memory impairment in multiple sclerosis: Relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Mult Scler*. 13.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Bush, W.S., Sawcer, S.J., de Jager, P.L., Oksenberg, J.R., McCauley, J.L., ... & Haines, J.L. (2010). Evidence for polygenic susceptibility to multiple sclerosis--the shape of things to come. *Am J Hum Genet*, 86(4), 621-5.
- Iriarte, J., Katsamakidis, G. y de Castro, P. (1999). The Fatigue Descriptive Scale (FDS): a useful tool to evaluate fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 5(1):10-6.
- Jafari N and Hintzen RQ. (2011). The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 15;311(1-2):78-85.
- Jansen, D. and Cimprich, B. (1994). Attentional impairment in persons with multiple sclerosis. *J Neurosci Nurs*. 26(2):95-102.
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Rev Neurol*, 39(2), 178-82.
- Jones-Gotman, M. & Milner, B. (1977). Design fluency: the invention of nonsense drawings after focal cortical lesions. *Neuropsychologia*, 15(4-5), 653-74.
- Jønsson, A., Andresen, J., Storr, L., Tscherning, T., Sørensen, P. and Ravnborg, M. (2006). Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: A 4-year follow-up study. *J Neurol Sci*, 245, 77-85.
- Joy, S., Kaplan, E. and Fein, D. (2004). Speed and memory in the WAIS-III Digit Symbol-Coding subtest across the adult lifespan. *Arch Clin Neuropsychol*. 19(6), 759-67.
- Kampman, M.T., Steffensen, L.H., Mellgren, S.I. & Jørgensen, L. (2012). Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised

- controlled trial. *Mult Scler*, 18(8), 1144-51.
- Kantarci O. (2008). Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 28(1): 7-16.
- Karagkouni, A., Alevizos, M. y Theoharides, T.C. (2013). Effect of stress on brain inflammation and multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 12(10):947-53.
- Kardiasmenos, K.S., Clawson, D.M., Wilken, J.A. & Wallin, M.T. (2008). Prospective memory and the efficacy of a memory strategy in multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 22(6), 746-54.
- Kaufman, A. and Lichtenberger, E. (1999). Claves para la evaluación con el WAIS-III. TEA Ediciones S.A., Madrid.
- Kenealy, P., Beaumont, J., Lintern, T. and Murrell, R. (2002). Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans. *J Int Neuropsychol Soc.* 8(6):855-60.
- Kertesz, A., Davidson, W. & Fox, H. (1997). Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci*, 24(1), 29-36.
- Kessels, R., van den Berg, E., Ruis, C. and . (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assesment*, 15(4), 426-34.
- Khalil M., Enzinger C., Langkammer C., Petrovic K., Loitfelder M., et al. (2011). Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 17: 173–180.
- Kingwell, E., van der Kop, M., Zhao, Y., Shirani, A., Zhu, F., Oger, J. y Tremlett, H. (2012). Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 83(1):61-6.
- Kleeberg, J., Bruggemann, L., Annoni, J.M., van Melle, G., Bogousslavsky, J. y Schluep M. (2004). Altered decision-making in multiple sclerosis: a sign of impaired emotional reactivity? *Ann Neurol*. 56(6):787-95.
- Klingberg, T., Vaidya, C., Gabrieli, J.D., Moseley, M.E. & Hedehus, M. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. *Neuroreport*, 10(13), 2817-21.
- Koch-Henriksen, N. and Sørensen, P. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*, 9: 520-32.
- Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J. y Steinberg, A.D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 46(10):1121-3.
- Kurne, A., Cakmakli, G. and Karabudak, R. (2008). "Recurrent alien hand syndrome in a multiple sclerosis case". *Neurologist*, 14 (5): 316-7.

- Kurtzke, J. (1980). Epidemiologic contributions to multiple sclerosis. An overview. *Neurology*, 30: 61-79.
- Kurtzke, J. (1983). Rating neurological impairment in Multiple Sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.
- Kurtzke, J. (1995). MS epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand*, Supl. 161: 23-33.
- Kurtzke, J. (1997). Epidemiology world wide. One view of current status. *Acta Neurol Scand*, 161: 23-33.
- Laatu, S., Hämäläinen, P., Revonsuo, A., Portin, R. and Ruutiainen, J. (1999). Semantic memory deficit in multiple sclerosis; impaired understanding of conceptual meanings. *J Neurol Sci*. 15, 162(2):152-61.
- Langdon, D.W., Amato, M.P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.P., Krupp, L., Penner, I.K., Reder, A.T., Benedict, R.H. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 18(6):891-8.
- Langer-Gould, A., Popat, R.A., Huang, S.M., Cobb, K., Fontoura, P., Gould, M.K. y Nelson, L.M. (2006). Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 63(12):1686-91.
- Lanzillo, R., Chiodi, A., Carotenuto, A., Magri, V., Napolitano, A., Liuzzi, R., Costabile, T., Rainone, N., Freda, M.F., Valerio, P. y Brescia Morra, V. (2015). Quality of life and cognitive functions in early onset multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 1090-3798(15)00147-6.
- Lassmann, H. and Wekerle, H. (2007). The pathology of Multiple Sclerosis. En Compston, A., Confavreux, C., Lassmann, H., McDonald, I., Miller, D., Noseworthy, J., Smithe, K. and Wekerle, H. *McAlpine's Multiple Sclerosis* (pp 557-599). fourth Edition. Ed: Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (Pa).
- Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, DeLuca J, Chiaravalloti ND. (2014). Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*. 8(3):394-402.
- Leclercq M. Theoretical aspects of the main components and functions of attention. In Leclercq M, Zimmermann P, eds. *Applied neuropsychology of attention: theory, diagnosis and rehabilitation*. London: Psychology Press; 2002. p. 3-55.
- Locatelli, L., Zivadinov, R., Grop, A. & Zorzon, M. (2004). Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 10(5), 562-8.
- Løken-Amsrud KI1, Lossius A2, Torkildsen Ø3, Holmøy T4. (2015). Impact of the environment on multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 19;135(9):856-60.

- Lossius A1, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. (2012). Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation. *Viruses*. 2012 Dec;4(12):3701-30.
- Lossius A1, Johansen JN, Vartdal F, Robins H, Jūratė Šaltytė B, Holmøy T, Olweus J. (2014). High-throughput sequencing of TCR repertoires in multiple sclerosis reveals intrathecal enrichment of EBV-reactive CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2014 Nov;44(11):3439-52.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ y cols. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15;83(3):278-86.
- Lublin, F. and Reingold, S. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurol* 46: 907-911.
- Luria, A. (1973). Neuropsychological studies in the USSR. A review. I. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 70(3):959-64.
- Luria, A. (1973). Neuropsychological studies in the USSR. A review (part II). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 70(4), 1278-83.
- Macniven, J.A., Davis, C., Ho, M.Y., Bradshaw, C.M., Szabadi, E & Constantinescu, C.S. (2008). Stroop performance in multiple sclerosis: information processing, selective attention, or executive functioning? *J Int Neuropsychol Soc*, 14(5), 805-14.
- Marsh, G. (1980). Disability and intellectual function in multiple sclerosis patients. *J Nerv Ment Dis*. 168 (12): 758-62.
- McDonald, I. and Compston, A. (2007). The symptoms and signs of Multiple Sclerosis. En Compston, A., Confavreux, C., Lassmann, H., McDonald, I., Miller, D., Noseworthy, J., Smithe, K. and Wekerle, H. *McAlpine's Multiple Sclerosis* (pp 287-345). fourth Edition. Ed: Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (Pa).
- McDonald, W., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H., Lublin, F., McFarland, H., Paty, D., Polman, C., Reingold, S., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B. and Wolinsky, J. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 50(1):121-7.
- Melzack R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1: 277- 99 .
- Murray, T.J. (2005). Multiple Sclerosis: The History of a Disease. Demos Medical Publishing, New York (NY).
- Nebel, K., Wiese, H., Seyfarth, J., Gizewski, E., Stude, P., Diener, H. and Limmroth, V. (2007). Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. *Brain Res*, 1151, 150-60.

- Niedermeyer, E. (1998). Frontal lobe functions and dysfunctions. *Clin Electroencephalogr.* 29(2):79-90.
- Nielsen, N.M., Bager, P., Simonsen, J., Hviid, A., Stenager, E., Brønnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N. y Frisch, M. (2014). Major stressful life events in adulthood and risk of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 85(10):1103-8.
- Nieto Barco, A., Sánchez López, M.P., Barroso Ribal, J., Olivares Pérez, T., Hernández Pérez, M.A. (2008). Cognitive impairment in the early phase of multiple sclerosis and its relationship with mood, demographic and clinical variables. *Psicothema*, 20(4), 583-8.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & Van Huijzen, C. (2009). *El Sistema Nervioso Central Humano. Tomo I.* Madrid: Panamericana.
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., Buccafusca, M., De Caro, M.F., Farina, D., ...Caltagirone, C. (2006). Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 12(1), 77-87.
- Norman, D.A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In R.J. Davinson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (Vol. 4) (pp. 1-18). New York: Plenum.
- Nunnari, D., De Cola, M.C., D'Aleo, G., Rifici, C., Russo, M., Sessa, E., Bramanti, P. y Marino, S. (2015). Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis. *Biomed Res Int.* 2015:519785.
- Odhuba, R.A., van den Broek, M.D. & Johns, L.C. (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *Br J Clin Psychol*, 44(2), 269-78.
- Okuda, B., Tanaka, H., Tachibana, H., Iwamoto, Y., Takeda, M., Kawabata, K. & Sugita M. (1996). Visual form agnosia in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 94(1), 38-44.
- Otero, S., Batlle, J., Bonaventura, I., Brieva, L., Bufill, E., Cano, A., Carmona, O., Escartín, A., Marco, M., Moral, E., Munteis, E., Nos, C., Pericot, I., Perkal, H., Ramió-Torrenta, L., Ramo-Tello, C., Saiz, A., Sastre-Garriga, J., Tintore, M., Vaque, J. y Montalban, X. (2010). Situación epidemiológica actual de la esclerosis múltiple: pertinencia y puesta en marcha de un registro poblacional de nuevos casos en Cataluña. *Rev Neurol*, 50 (10): 623-633.
- Parmenter, B., Zivadinov, R., Kerenyi, L., Gavett, R., Weinstock-Guttman, B., Dwyer, M., Garg, N., Munschauer, F. and Benedict, R. (2007). Validity of the Wisconsin Card Sorting and Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) Sorting Tests in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 29(2):215-23.
- Pasupathy, A. and Miller, EK. (2005). Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature* 433: 873-876.
- Patterson, J., Ungerleider, L. and Bandettini, P. (2002). Task-independent functional brain

- activity correlation with skin conductance change: an fMRI study. *Neuroimage* 17: 1797-1806.
- Paul, R.H., Beatty, W.W., Schneider, R., Blanco, C. & Hames, K. (1998). Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 4(5), 433-9.
- Pedrero Pérez, E.J., Ruiz Sánchez de León, J.M., Rojo Mota, G., Llanero Luque, M., Olivar Arroyo, A., Bouso Saiz, J.C. & Puerta García, C. (2009). Spanish version of the Dysexecutive Questionnaire (DEX-Sp): psychometric properties in addicts and non-clinical sample. *Adicciones*, 21(2), 155-66.
- Peyser, J., Edwards, K., Poser, C. and Filskov, S. (1980). Cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.*, 37 (9): 577-9.
- Peyser, J.M., Rao, S.M., LaRocca, N.G. & Kaplan, E. (1990). Guidelines for neuropsychological research in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 47(1), 94-7.
- Polman, C., Reingold, S., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J., Filippi, M., ... Wolinsky, J. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292-302.
- Polman, C., Reingold, S., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H., Kappos, L., ... Wolinsky, J. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58(6), 840-6.
- Poser, C., Paty, D., Scheinberg, L., McDonald, W., Davis, F., Ebers, G., Johnson, K., Sibley, W., Silberberg, D. and Tourtellotte, W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 13(3):227-31.
- Poser, M. (1995). Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? *Acta Neurol Scand* 161: 11-22.
- Posner, M.I. (2012). Imaging attention networks. *Neuroimage*. 61(2):450-6.
- Prakash, R., Snook, E., Lewis, J., Motl, R. and Kramer, A. (2008). Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis*, 14, 1250-1261.
- Possa, M.F., (2010). Neuropsychological measures in clinical practice. *Neurol Sci*, 31(2), S219-22.
- Prineas, J. (2001). Pathology of multiple sclerosis. En Cook S.D. Handbook of Multiple Sclerosis (pp 289-324). Third Edition. Ed: Marcel Dekker, Inc. New York (NY).
- Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L. and Milanov, I.(2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European Jour of Neurol* 13: 700-722.
- Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L. & Milanov, I. (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 13(7), 700-22.
- Pugliatti, M., Sotgiu, S. and Rosati, G. (2002). The Worldwide prevalence of multiple sclerosis.

- Clinical Neurol Neurosurg*, 104: 182-191.
- Radomski, A.D., Power, C., Purdon, S.E., Emery, D.J., Blevins, G. y Warren, K.G. (2015). Decision-making under explicit risk is impaired in multiple sclerosis: relationships with ventricular width and disease disability. *BMC Neurol*. 23;15:61.
- Randolph, J., Arnett, P. and Higginson, C. (2001). Metamemory and tested cognitive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*. 15(3): 357-68.
- Rao, S. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 8(3):216-20.
- Rao, S., Leo, G., Bernardin, L., and Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41, 685-691.
- Reitan, R.M., Reed, J.C. & Dyken, M.L. (1971). Cognitive, psychomotor, and motor correlates of multiple sclerosis. *J Nerv Ment Dis*, 153(3), 218-24.
- Renoux, C. (2011). Natural history of multiple sclerosis: long-term prognostic factors. *Neurol Clin*. 29(2):293-308.
- Reuter F., Zaaraoui W., Crespy L., Faivre A., Rico A., et al. (2011). Cognitive
- Rey, A. (1997). Test de copia de una figura compleja de Rey- Osterrieth. Versión española Madrid: TEA Ediciones.
- Reynolds, C. (2002). Comprehensive Trail-Making Test. Austin, TX: PRO-ED, Inc.
- Riccelli, R., Passamonti, L., Cerasa, A., Nigro, S., Cavalli, S.M., Chiriaco, C., Valentino, P., Nisticò, R. y Quattrone, A. (2015). Individual differences in depression are associated with abnormal function of the limbic system in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. Oct 9.
- Rinaldi, F., Calabrese, M., Grossi, P., Puthenparampil, M., Perini, P. and Gallo, P. (2010). Cortical lesions and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 31(Suppl 2):S235-7.
- Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Sahakian, B.J., McInnes, L. & Rabbitt P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A Factor Analytic Study of a Large Sample of Normal Elderly Volunteers. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1994;5: 266–281.
- Roca, M., Torralva, T., Meli, F., Fiol, M, Calcagno, M., Carpintiero, S., ...Correale, J. (2008). Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler*, 14(3), 364-9.
- Rose, J. y Woolsey, C. (1949). Organization of the mammalian thalamus and its relationships to the cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1(4):391-403.
- Rovaris, M. and Filippi, M. (2000). Contrast enhancement and the acute lesion in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 10(4):705-16.
- Rudick, R., Antel, J. and Confavreux, C. (1997). Recommendation from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment task Force. *Ann Neurol*, 42: 379-382.

- Ryan, J.J., Gontkovsky, S.T., Kreiner, D.S. y Tree, H.A. (2012). Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 34(6):571-9.
- Sacco, R., Bisecco, A., Corbo, D., Della, Corte, M., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Gallo, A., Esposito, F., Esposito, S., Cirillo, M., Lavorgna, L., Tedeschi, G. y Bonavita, S. (2015). Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *J Neurol.* 262(7):1691-7.
- Salthouse, T.A. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology* 19:532-545.
- Santiago, O., Guàrdia, J., Casado, V., Carmona, O. & Arbizu, T. (2007). Specificity of frontal dysfunctions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 22(5), 623-9.
- Schmidt, R., Fazekas, F., Offenbacher, H., Dusek, T., Zach, E., Reinhart, B., Grieshofer, P., Freidl, W., Eber, B., Schumacher, M., et al. (1993). Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities: a study of 150 normal volunteers. *Neurology.* 43(12):2490-4.
- Schoenemann, P.T., Sheehan, M.J. y Glotzer, L.D. (2005). Prefrontal white matter volume is disproportionately larger in humans than in other primates. *Nat Neurosci.* 8(2):242-52.
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A. and Faiss, J. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis, *J Neurol.* 253(8), 1002-10.
- Sedo, M.A. & Levenson, R. Multilinguistic Stroop and Trail Making Test for non-readers. International Symposium on Attention Deficit Disorders. Postacademische Onerwijs (PAO). Amsterdam, 17-19 de junio de 1994.
- Sepulcre, J., Peraita, H., Goni, J., Arrondo, G., Martincorena, I., Duque, B., Velez de Mendizabal, N., Masdeu, J. y Villoslada, P. (2011). Lexical access changes in patients with multiple sclerosis: a two-year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 33(2):169-75.
- Shallice T. (1982). Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond*, 298, 199-209.
- Siegert, R.J. and Abernethy, D.A. (2005). Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 469-475.
- Simon, H.A. (1975). The functional equivalence the problema solving skills. *Cognitive Psychology*, 7, 268-288.
- Slater R.J. (1984). Criteria and uses of the Minimal Record of Disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 101:16-20.
- Smaers, J.B. y Soligo, C. (2013). Brain reorganization, not relative brain size, primarily characterizes anthropoid brain evolution. *Proc Biol Sci.* 27;280(1759):20130269.
- Smith, A. (1982). Symbol Digits Modalities Test. Western Psychological Services, Los

- Angeles.
- Smith, M.M. y Arnett, P.A. (2010). Awareness of executive functioning deficits in multiple sclerosis: self versus informant ratings of impairment. *J Clin Exp Neuropsychol.* 32(7):780-7.
- Smolders, J., Damoiseaux, J., Menheere, P. and Hupperts, R. (2008). Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol.*, 194(1-2):7-17.
- Solari, A., Filippini, G., Mendozzi, L., Ghezzi, A., Cifani, S., Barbieri, E., Baldini, S., Salmaggi, A., Mantia, L.L., Farinotti, M., Caputo, D. y Mosconi, P. (1999). Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 67(2):158-62.
- Sopena, S. †, Dewar, K., Nannery, R., Teasdale T. and Wilson, B. (2007). The European Brain Injury Questionnaire (EBIQ) as a reliable outcome measure for use with people with brain injury. *Brain Inj.* 21(10), 1063-8.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Tessner, K.D. & Toga, A.W. Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *J Neurosci.* 21(22), 8819-29.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R., y Lushene, R. (1970). Manual for the State- Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, California: Consulting Psychologist Press.
- Spinella, M. (2005). Self-rated executive function: development of the executive function index. *Int J Neurosci.* 115(5), 649-67.
- Stein, M.S., Liu, Y., Gray, O.M., Baker, J.E., Kolbe, S.C., Ditchfield, M.R., ... Kilpatrick, T.J. (2011). A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 77(17), 1611-8.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 8:448–60.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Stuss, D.T. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn*, 20(1), 8-23.
- Stuss, D.T. (1994). Self, awareness and the frontal lobes: a neuropsychological perspective. In Goethaals GR, Strauss J, eds. The self: an interdisciplinary approach. New York: Springer-Verlag.
- Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1984). Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol Bull*, 95(1), 3-28.
- Sumowski, J.F. (2015). Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 20;6:176.
- Sumowski, J.F. y Leavitt, V.M. (2013). Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler*

- 19(9):1122-7.
- Taylor, M.. and Heaton, R. (2001). Sensitivity and specificity of WAIS-III/WMS-III demographically corrected factor scores in neuropsychological assessment. *J Int Neuropsychol Soc.*, 7(7): 867-74.
- Teasdale, T., Christensen, A., Willmes, K., Deloche, G., Braga, L., Stachowiak, F., Vendrell, J., Castro-Caldas, A., Laaksonen, R. and Leclercq, M. (1997). Subjective experience in brain-injured patients and their close relatives: a European Brain Injury Questionnaire study. *Brain Inj.* 11(8): 543-63.
- Thornton, A. and Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology.* 11(3):357-66.
- Tinnefeld, M., Treitz, F.H., Haase, C.G., Wilhelm, H., Daum, I. & Faustmann, P.M. (2005). Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(5), 319-26.
- Tirapu-Ustárroz, J. y Muñoz-Céspedes, J. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Rev neurol.* 41: 475-484.
- Tirapu-Ustárroz, J., García-Molina, A., Luna-Lario, P., Roig-Rovira, T., Pelegrín-Valero, C. (2008). Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Rev Neurol.* 1-15;46(11):684-92.
- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M. & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Rev Neurol.* 1-15;34(7):673-85.
- Tola, Yugueros, Fernández-Buey, Fernández-Herranz (1998). “Impacto de la fatiga en la esclerosis múltiple: estudio de una serie de base poblacional en Valladolid”. *Rev Neurol*, 26 (154): 930-933.
- Tombaugh, T.N., Kozak, J. & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol*, 14(2), 167-77.
- Trahan, L.H., Stuebing, K.K., Fletcher, J.M. y Hiscock, M. (2014). The Flynn effect: a meta-analysis. *Psychol Bull.* 140(5):1332-60.
- Trends Neurosci* 7: 425-9.
- Trojaborg, W. and Petersen, E. (1979) Visual and somatosensory evoked cortical potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42(4), 323-30.
- Van der Hiele, K., Spliethoff-Kamminga, N.G., Ruimschotel, R.P., Middelkoop, H.A. & Visser, L.H. (2012). The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 19(4), 562-9.
- Van Schependom, J., D'hooghe, M.B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M.C., De Keyser, J. and Nagels, G. (2014). “The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis”. *Eur J Neurol May*; 22 doi: 10.1111/ene.12463.

- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Charlier, M., Ketelaer, P. y Vandenbussche, E. (2001). Visuo perceptual impairment in MS patients: nature and possible neural origins. *Mult Scler*. 7(6):389-401.
- Vleugels, L., Lafosse, C., van Nunen, A., Nachtergaele, S., Ketelaer, P., Charlier, M. and Vandenbussche, E. (2000). "Visuo perceptual impairment in multiple sclerosis patients diagnosed with neuropsychological tasks". *Mult Scler Aug; Vol. 6 (4)*, pp. 241-54.
- Wallace, G.L. & Holmes, S. (1993). Cognitive-linguistic assessment of individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 74(6), 637-43.
- Wechsler, D. (2002). WAIS- III. Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler. Tercera Edición. Buenos Aires: Paidós.
- Wilson, B., Alderman, N., Burges, P., Emslie, H. and Evans, J. (1996). Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Bury St. Edmunds, England: Thames Valley Test Company.
- Wingerchuk, D. (2011). Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt Sinai J Med*. 78(2):221-30.
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, C. and Zettl, U. (2007). Cognitive impairment in Multiple Sclerosis. *J Neurol*, 254 (2): 35-42.
- Zarei, M. (2006). "Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis". *J Neurol Scien*, 245 (1-2), 53-58.
- Zelazo, P.D., Reznick, J.S & Spinazzola, J. (1998). Representational flexibility and response control in a multistep multilocation search task. *Dev Psychol*, 34(2), 203-14.